

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 3

LA MALADIE DE SCHÜLLER-CHRISTIAN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 octobre 1938

PAR

Pierre-Louis-René LAVIAL

Interne (Médaille d'or) des Hôpitaux

Né à SAINT-MICHEL-EN-L'HERM (Vendée), le 15 mars 1910

Examinateurs de la Thèse	{	MM. MAURIAC, professeur	Président.
		ABADIE, professeur	Juges.
		DELMAS-MARSALET, agrégé	
		BROUSTET, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1938

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 3

LA MALADIE DE SCHÜLLER-CHRISTIAN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 octobre 1938

PAR

Pierre-Louis-René LAVIAL

Interne (Médaille d'or) des Hôpitaux

Né à SAINT-MICHEL-EN-L'HERM (Vendée), le 15 mars 1910

Examinateurs de la Thèse	{	MM. MAURIAC, professeur	Président.
		ABADIE, professeur	Juges.
		DELMAS-MARSALET, agrégé	
		BROUSTET, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX



DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LOUBAT.
id.		id.	MASSÉ.
Physiologie	N.	id.	DARGET.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	N.
id.	DELMAS-MARSALET.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N.
id.	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Physique médicale et pharmaceut. que	AURIAC.
Physiologie	PETITEAU.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Urologie	DARGET.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	FAUGERE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie MM. CABANNES (en congé).
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance infinie.

A MA GRAND-MERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS
LES DOCTEURS EDMOND MESTRIES
ET LOUIS LANSAC-FATTE

A MON COUSIN
JEAN BARILLON

En souvenir d'une vive amitié.

A MADAME E. SEMPÉ

Avec l'expression de mon affectueuse amitié.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

STAGE :

1930 MONSIEUR LE DOCTEUR BOUSQUET
MONSIEUR LE PROFESSEUR PAPIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES

EXTERNAT :

1931 MONSIEUR LE DOCTEUR DELGUEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR RÉCHOU
1932 MONSIEUR LE PROFESSEUR PAPIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES
1933 MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

INTERNAT :

1934 MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDÉRODIAS
MONSIEUR LE DOCTEUR DESQUEYROUX
1935 MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTMANN
1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZÈS
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ
1937 MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOURG
MONSIEUR LE DOCTEUR BOISSERIE-LACROIX
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC
1938 MONSIEUR LE DOCTEUR BOISSERIE-LACROIX
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOISSERIE-LACROIX

Médecin des Hôpitaux.

MON CHER MAÎTRE,

Vous m'avez inspiré le sujet de cette thèse, confié vos observations et guidé leur étude.

Par votre enseignement clair, précis, pratique, vous avez su me faire aimer la Pédiatrie, cet art difficile et ingrat.

Enfin, vous n'avez cessé de me témoigner, aux heures les plus critiques d'une épreuve, les marques de votre estime et de votre cordiale bienveillance.

Je vous prie d'agréer, mon cher Maître, l'expression de ma profonde gratitude et de mon respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SERVANTIE

*Docteur en médecine et en pharmacie,
Chef adjoint du Laboratoire de Biologie à l'Hôpital Saint-André.
Croix de guerre.*

Permettez-moi de vous remercier vivement de votre aide obligeante, de vos conseils éclairés et de vos critiques amicales, sans lesquelles ce travail n'aurait pu être dégagé d'une honnête médiocrité.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DARGET

*Chirurgien des Hôpitaux,
Croix de guerre.*

Vous avez prodigué aux miens avec une inlassable sollicitude vos soins précieux et dévoués.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ

*Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui, pendant les six mois passés dans son service, nous a témoigné les marques d'une affable bienveillance, nous a préparé à l'ingrate mais fructueuse discipline de l'analyse clinique la plus minutieuse, et nous a fait bénéficier des richesses de ses leçons magistrales.

Hommage de notre profonde et respectueuse gratitude.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,

Professeur de Clinique médicale,

Membre correspondant de l'Académie de Médecine,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Croix de guerre,

Officier de l'Instruction publique.

MON CHER MAÎTRE,

J'ai trouvé près de vous l'expression exacte des satisfactions intellectuelles que la Médecine peut dispenser. J'admire l'exemple de votre vie professionnelle loyale et charitable. J'ai été séduit par votre goût des grands problèmes de pathologie générale, toujours traités avec cette ampleur de vues, cette clarté et cette élégance affinée qui font le renom de votre enseignement.

Je n'aspire qu'à me former à Votre Ecole.

Permettez-moi, mon cher Maître, de vous remercier de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse et de vous présenter l'hommage de ma respectueuse admiration.

LA MALADIE DE SCHÜLLER-CHRISTIAN

INTRODUCTION

Au cours de notre stage d'internat dans les Services de nos Maîtres, M. le Professeur Mauriac et M. le Docteur Boissérie-Lacroix, nous avons eu le rare privilège de pouvoir observer trois cas de maladie de Schüller-Christian.

Cette affection a surtout été étudiée par les auteurs allemands et américains. Malgré la monographie de Moreau, elle est encore mal connue dans les pays de langue française.

L'étape clinique et anatomo-pathologique de la maladie est franchie. Actuellement, tous les auteurs intègrent la dysostose hypophysaire dans le cadre des dislipidoses, et plus particulièrement de celles qui s'accompagnent d'une réaction du tissu réticulo-endothélial, c'est-à-dire des xanthomatoses. Tous les auteurs admettent qu'il s'agit d'un trouble du métabolisme des lipides, et surtout du cholestérol et de ses éthers. En dehors de ces faits, nous retombons dans le domaine des hypothèses. Nos connaissances de la pathogénie de la maladie de Schüller-Christian sont intimement liées aux progrès futurs de l'étude biochimique du métabolisme du cholestérol et des lipides à l'état normal et pathologique. Il faut avouer, malgré l'abondance de documents parfois contradictoires, qu'en ce domaine nos notions sont minimes

et confuses en bien des points. Il faut donc étudier parfaitement un grand nombre de cas.

La collaboration étroite du clinicien, du biologiste, du chimiste, du radiologue, de l'anatomo-pathologiste, s'avère indispensable. Nos trois cas ont été étudiés dans cet esprit. Aussi devons-nous remercier ici M. le Professeur Sabrazès, M. le Professeur Mauriac, M. le Docteur Boissérie-Lacroix, M. le Docteur Servantie, à qui nous devons la plupart de nos dosages chimiques, M. le Professeur Aubertin, qui nous autorisa à pratiquer dans son laboratoire nos microdosages de sucre sanguin.

Nous remercions également M. le Professeur agrégé Wangermez, qui dirigea le traitement radiothérapique, et notre ami le Docteur Guichard, qui contrôla notre interprétation des clichés radiographiques.

Nous suivrons dans notre étude le plan suivant :

- I. — Observations.
 - II. — Historique.
 - III. — Etiologie.
 - IV. — Symptomatologie.
 - V. — Formes cliniques.
 - VI. — Evolution.
 - VII. — Pronostic.
 - VIII. — Anatomie pathologique.
 - IX. — Etude biochimique.
 - X. — Pathogénie.
 - XI. — Classification des lipidoses.
 - XII. — Cadre nosologique de la maladie.
 - XIII. — Diagnostic.
 - XIV. — Traitement.
-

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(Publiée à la Société de Pédiatrie de Paris, séance du 15 juin 1937,
par MM. BOISSERIE-LACROIX, SERVANTIE, DUPUY et LAVIAL.)

C.... (Jean), a 9 ans. Ses parents et ses cinq frères et sœurs sont vivants et bien portants. L'enfant est né à terme et a été nourri au sein. Il a eu ses premières dents à 6 mois, il marche à 15 mois et ne parle qu'à l'âge de 2 ans 1/2. Depuis l'âge de 11 mois, il présente une ou deux fois par an des crises convulsives, d'emblée généralisées et suivies de perte de connaissance. Ces crises durent de 15 à 45 minutes et ne s'accompagnent pas de fièvre. L'enfant contracte la varicelle, puis la rougeole et les oreillons, et il subit une adénoïdectomie. Les convulsions persistent jusque vers l'âge de 6 ans. L'exophtalmie débute du côté droit, puis, six mois après, atteint le côté gauche. Elle progresse ensuite lentement. Il y a deux ans, d'autres troubles sont venus s'ajouter à ce tableau : l'enfant souffre de céphalées frontales vives, quasi quotidiennes, s'accompagnant de vomissements à type cérébral; sa tête grossit; il cesse de grandir. La peau du cuir chevelu et du thorax se recouvre de plaques d'eczéma séborrhéique. L'enfant devient triste, irritable, capricieux et ne fait aucun progrès scolaire.

Quand on examine ce malade, et surtout lorsqu'on le compare à un enfant du même âge, on est frappé par sa petite taille (1 m. 05; normale : 1 m. 25), et sa maigreur (15 kilos; poids normal : 21 kg. 500). L'enfant a donc la taille d'un enfant de 5 ans 1/2 et

le poids d'un enfant de 4 ans. Les membres sont grêles; la tête grosse (circonférence : 51 cm.).

L'exophtalmie est très accusée, surtout du côté droit : il n'y a jamais eu de luxation du globe, mais dans les mouvements extrêmes on découvre les insertions des muscles de l'œil.



OBS. I. — C... (J.), 9 ans.
Noter l'énorme exophtalmie bilatérale et l'hydrocéphalie discrète.



OBS. I. — C... (J.), 9 ans.
Retard de croissance.
Les deux enfants ont le même âge.

Elle est irréductible en profondeur, non pulsatile, non douloureuse. Tension oculaire : 40 à droite, 30 à gauche. Motilité oculaire normale un peu limitée en bas et en dehors. Stase papillaire bilatérale (Prof. Beauvieux). Il ne paraît pas y avoir d'érosions des rebords orbitaires.

L'examen du système nerveux montre comme seuls signes pathologiques une légère hyperflexie tendineuse, un peu d'incertitude de la marche, une baisse de l'acuité visuelle et une surdité bilatérale assez accusée. L'humeur est triste, coléreuse, changeante. Le développement intellectuel et le psychisme sont ceux d'un enfant de 4 à 5 ans.

Le crâne, nettement disproportionné par rapport à la taille, a

un aspect hydrocéphale. On note une circulation veineuse collatérale prédominante aux régions frontales et pariétales droites. Mais les faits essentiels sont d'ordre palpatoire. Les sutures sont distendues et il existe des lacunes arrondies disséminées sur la voûte crânienne. Leur diamètre varie entre 5 millimètre et 2 centimètres. Les perforations ne transmettent pas les battements cérébraux.

Radiographies (Dr Guichard). — Les examens radiographiques confirment et précisent les caractères de ces lacunes. Elles se rencontrent plus particulièrement sur le frontal et les pariétaux. Certaines sont perforantes. La base du crâne au voisinage de la selle turcique présente un aspect cotonneux, comme si la densité osseuse n'était pas homogène. La selle turcique paraît légèrement agrandie, arrondie; ses contours sont flous. On note la distension des sutures crâniennes, surtout accusée au niveau de la suture fronto-pariétale.

Les cavités orbitaires normales quant à leurs formes donnent l'impression sur les radiographies de profil d'être partiellement comblées par des masses d'aspect cotonneux et réticulé. Dans le maxillaire inférieur, on constate la présence de lacunes péri-apexiennes. On ne retrouve aucune autre lacune osseuse dans le squelette en dehors d'une ostéoporose de la partie antérieure de l'iléon gauche.

A aucun moment, il n'a été constaté de polyurie; le volume de ses urines oscille journellement entre 300 et 900 cm³ (réaction acide; urée en 24 heures : 5,22; phosphates, 0,54; chlorures, 4,50; absence d'albumine, d'acétone, d'urobiline, de pigments et sels biliaires; traces de glucose). Calcium urinaire, 43 milligrammes en 24 heures. Pas de corps biréfringents. Des épreuves de dilution et de concentration ont été pratiquées. Le rein dilue bien, mais paraît moins bien concentrer. Souplesse rénale, 1022-1002.

La peau est sèche et mal doublée; sur le cuir chevelu, la face antérieure du thorax et le dos, on trouve un eczéma séborrhéique étendu, formé de croûtelles grasses avec puits eczématisques. Ces lésions sont très prurigineuses et tendent à guérir, découvrant une

peau rougeâtre, mince, atrophique. On note une glossite exfoliatrice marginée formée de plaques surélevées, à bords tomentueux, déchiquetés; il n'y a pas d'anesthésie. Les gencives sont fongueuses et saignotantes. Les dents saines et non malformées sont branlantes et tombent.

La rate et le foie sont cliniquement normaux. Par périodes, on

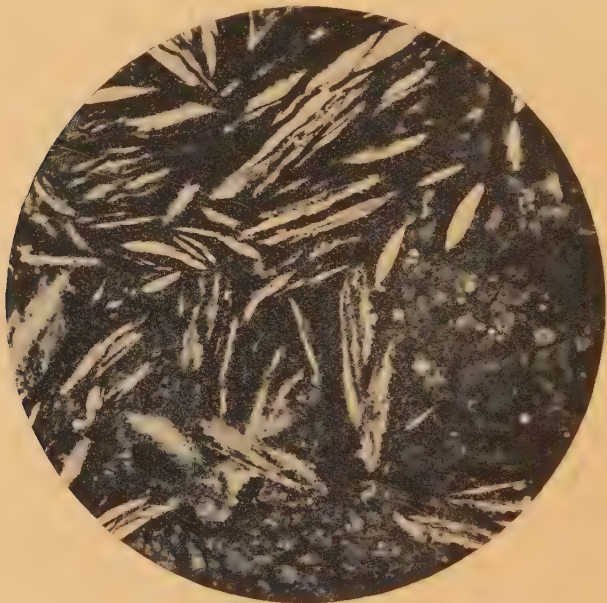


FIG. 4. — Accumulation de cristaux de cholestérine.

note des poussées d'entérocologie en relation avec une rhinopharyngite granuleuse. L'enfant tousse et respire mal par le nez. On note des signes de bronchite chronique avec sclérose pulmonaire. Cette rhinobronchite s'accompagne d'une fièvre irrégulière à 37°5-38°5. La téléradiographie pulmonaire montre une image d'accentuation de la trame périlhilaire. Les bruits du cœur sont normaux. La tension artérielle est de: Mx, 10; Mn, 5; Io, 3/4 (au Pachon).

Discussion. — L'ensemble de ces symptômes, et plus spécialement l'exophtalmie avec conservation de la motilité oculaire et

les signes d'hypertension intracrânienne (céphalée, vomissements, stase papillaire, distension des sutures, hydrocéphalie, crises convulsives et une tension initiale liquidienne de 35 au manomètre de Claude), font tout d'abord penser à un méningiome des petites ailes du sphénoïde. En cette première hypothèse, toute intervention curatrice étant contre-indiquée, on fait pratiquer une trépa-

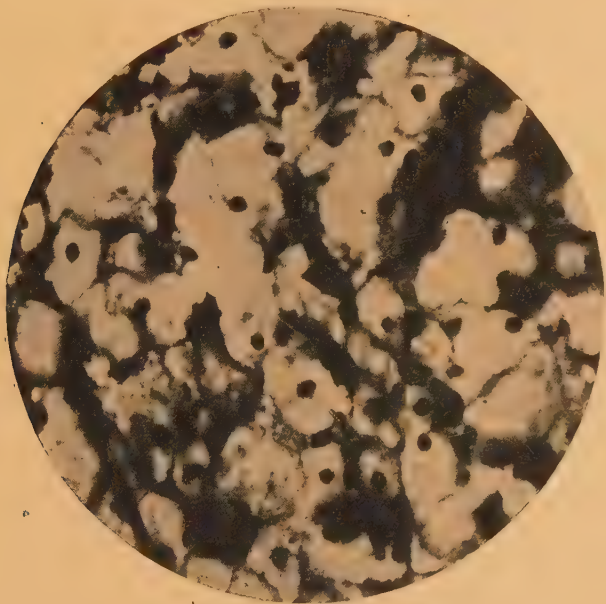


FIG. 2. — Cellules spumeuses à cytoplasme finement spongiöide.

nation décompressive dans la région pariétale droite, et l'enfant subit ensuite 7 séances de radiothérapie. Contre toute attente, l'état de l'enfant paraît s'améliorer à la suite de ce traitement. Ce fait, et surtout l'existence des lacunes ostéoporotiques, du retard de croissance, de l'exophtalmie, de l'eczéma séborrhéique, nous font, malgré l'absence de diabète insipide, nous orienter vers le diagnostic de maladie de Schüller-Christian.

Le taux de la cholestérolémie s'avère exceptionnellement bas (0,92 p. 1.000). Aussi pratiquons-nous une biopsie au niveau d'une lacune crânienne. Celle-ci, recouverte d'un opercule, est remplie

d'une masse jaunâtre molle et friable, allant jusqu'au contact de la dure-mère.

Examen histologique (Prof. Sabrazès). — Le contenu lacunaire montre une cholestérose locale extraordinaire se traduisant par des accumulations de cristaux de cholestérine entourés de tous côtés par des cellules réticulo-endothéliales lipoidiques. On a absolument une image de cholestérose locale à grandes cellules polyédriques, à noyau central relativement petit par rapport au corps cytoplasmique, qui est très finement alvéolaire, spongioïde, rempli de substances lipoidiques à déterminer. Il y a en outre des foyers de lymphocytose locale. On ne voit pas de tissus osseux dans ce foyer : c'est, en somme, un tissu réticulo-endothélial exubérant rempli de cholestérine et de cellules en fonction pexique de substances lipidiques : ces cellules ont l'aspect de cellules géantes plurinucléées (4 à 12 noyaux en couronne). Les colorations au soudan-III teignent en jaune orangé le cytoplasme des cellules sus-décrites.

Biopsie d'un fragment de peau atteinte d'eczéma séborrhéique (Professeur Sabrazès). Ce segment de peau présente des modifications du type eczéma séborrhéique, avec épiderme qui desquame dans sa couche cornée, sans altération de la couche granuleuse. Cet épiderme est aminci en divers points; la couche superficielle est infiltrée de plasmocytes et de lymphocytes. On ne rencontre pas de cellules xanthomateuses.

Examen chimique (D^r Servantie). — Le fragment lacunaire reçu pèse 0 g. 25. Le tissu a été broyé, traité par la soude et épuisé avec l'alcool éther. Le résidu évaporé a été dosé par la méthode de Grigaut : cholestérol total, 4 g. 80 p. 100 de substance humide.

Examen biologique. — Nous avonsensemencé un fragment de la biopsie sur bouillon ascite et inoculé un autre fragment au cobaye. Ces deux examens sont restés négatifs.

Cuti-réaction à la tuberculine négative, le 21 novembre 1936; positive faible le 2 mai 1937. Réactions de Hecht et de Meinicke

négatives. Hémoculture sur bouillon ascite (faite en période fébrile) : négative.

Le métabolisme basal a été recherché à plusieurs reprises sans pouvoir obtenir de résultats valables par suite de l'indocilité de l'enfant.

Epreuve d'Aron : on a injecté pendant trois jours 5 cm³ d'urines du malade, recueillies le matin, sous la peau d'un cobaye femelle

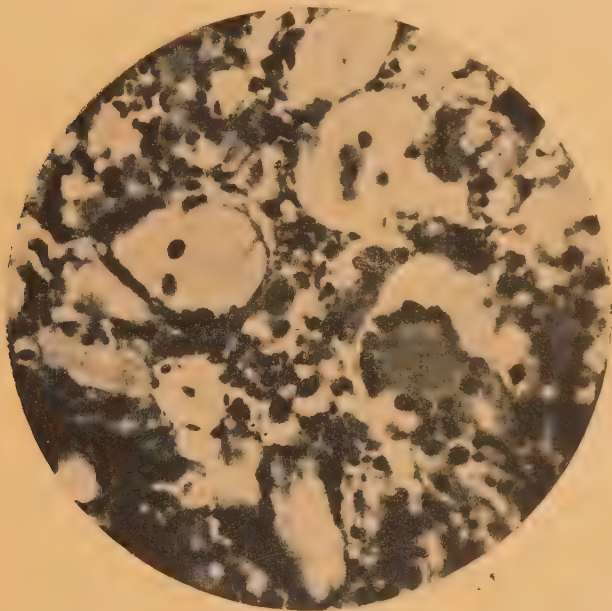


FIG. 3. — Cellules géantes plurinucléées en fonction lipopexique.

Ces trois aspects histologiques ont été relevés dans les préparations du xanthome osseux de notre observation I.

de 180 grammes. Après cinq jours, l'animal a été sacrifié en même temps qu'un cobaye témoin de même poids; on ne peut trouver de différences notables à l'examen histologique des thyroïdes, des thymus et des ovaires des deux animaux. De même, le test d'Adèle Brouha est négatif avec le sang et l'urine.

Exploration du système réticulo-endothélial. — Epreuve de Kauffmann : la sérosité d'un vésicatoire laissé en place 24 heures contient seulement : mononucléaires, 4; plasmocytes, 3; polynu-

cléaires neutrophiles, 64; lymphocytes, 29 p. 100 éléments. Cette épreuve est négative.

Epreuve du rouge Congo : injection intraveineuse de 1 cg. 6 de rouge Congo. Quatre minutes après, première prise (A); 60 minutes après, deuxième prise (B). Le dosage colorimétrique montre que B correspond à 30 p. 100 de A. La fixation du rouge Congo est normale.

Examen hématologique (Prof. Sabrazès). — Hémoglobine, 80 p. 100; hématies, 3.900.000; leucocytes, 12.000; polynucléaires neutrophiles, 84; polynucléaires basophiles, 2; monocytes, 2; lymphocytes, 10, myélocytes, 2 p. 100.

Image d'Arneth nettement déviée vers la droite (349). Il n'y a pas de modifications particulières dans la morphologie des hématies, pas d'hématies nucléées; taux des hématies granuleuses et des plaquettes, normal. Il n'y a pas d'histiocytes xanthomatoïdes. Quelques cellules monocytaires montrent, exceptionnellement d'ailleurs, quelques inclusions lipidiques. Parmi les globules blancs, il y a quelques formes lymphocytaires de grande taille à noyaux moins hyperchromatiques que les lymphocytes et à mince liséré protoplasmique basophile. Dans le plasma, il existe quelques hémococonies lipoïdiques.

Examen cytologique de la moelle osseuse retirée par ponction sternale (Prof. Sabrazès).

Hémocytoblastes, 1; myéloblastes, 3; myélocytes neutro, 5; myélocytes éosino, 3; polyneutro, 60; lymphoïdocytes, 12; monoblastes, 2; monocytes, 5; monocytes à noyau lobé, 2; histiocytes à enclaves réfringentes, 4; histiocytes sans enclaves, 3 p. 100.

Anisocytose, poïkilocytose, normoblastes assez nombreux. Pas d'hématies à granulation basophiles; polychromatophilie assez marquée; plaquettes sanguines assez nombreuses, inégales; pas de mégacaryocytes, pas de bactéries, réaction idiophile nulle.

A noter les réactions du tissu réticulo-endothélial (une cellule réticulo-endothéliale en mitose) et la présence d'histiocytes mono-cytoïdes à enclaves réfringentes, quelques-unes colorables par l'acide osmique et le soudan-III.

Examen chimique du sang (Dr Servantie). — Dans son ensemble, cet examen rappelle l'image chimique qu'on voit dans les états cachectiques.

Urée, 0,30; glucose, 1,24; cholestérol total du sérum le 20 février, 0,92; le 10 mars, 0,85; ces deux examens en cours de radiothérapie; le 10 mai, 1,55.

Cholestérol libre, 0,35;

Cholestérol éthérifié, 1,20;

Rapport $\frac{\text{cholestérol éthérifié}}{\text{cholestérol total}} = 0,77;$

Lipides totaux, 3 g. 10;

Rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides totaux}} = 0,27;$

Protéines totales, 63 g. 2;

Sérine, 34 g. 8;

Globuline, 28 g. 3;

Rapport $\frac{S}{G} = 1,23;$

Calcium total, 93 mg.;

Calcium ionisé, 44 mg.;

Phosphatases, 2,8 unités Bodansky;

Chlore plasmatique, 3,40;

Chlore globulaire, 1,89;

Chlore sang total, 2,81;

Rapport érythroplasmatique, 0,64.

Rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0,55;$

Durant son long séjour à l'hôpital, nous avons soumis notre malade à deux traitements : radiothérapie et traitement thyroïdien. Il semble que la radiothérapie ait amélioré le syndrome d'hypertension intracrânienne. Par contre, les lésions ostéoporotiques s'accroissent et les lésions oculaires s'aggravent sous forme d'atrophie optique postpapillitique.

En juin 1937, une lacune crânienne est le siège d'une suppuration à streptocoque. Malgré l'incision simple, l'ablation de l'oper-

cule épicroânien et d'un lambeau du cuir chevelu correspondant au foyer, l'irrigation biquotidienne par les antiseptiques divers, la suppuration s'éternise.

Depuis cette publication, nous avons poursuivi l'observation de ce malade. Il est revu le 28 décembre 1937. En raison du danger d'infection méningée que représente la suppuration de la lacune crânienne, le malade est admis à nouveau dans le service de M. le Docteur Boisserie-Lacroix.

L'aspect général du malade est lamentable : il est cachectique, sourd et presque aveugle. Il est grognon, triste, capricieux, coléreux et pleure continuellement, souvent sans raison. Il ne joue plus et parle à peine. La salive coule continuellement de sa bouche entrouverte. Il ne se réveille que pour réclamer à manger. Il se souille continuellement. Il ne peut marcher et se tenir debout sans aide. Il se tient couché en chien de fusil, mais ne présente aucun signe méningé. L'examen neurologique révèle une hyperéflexie diffuse sans signe de Babinski.

L'eczéma séborrhéique du tronc et du cuir chevelu, de même que la glossite, ont presque entièrement disparu. L'examen clinique et radiologique complet ne montre aucune modification des symptômes antérieurement constatés en dehors d'une hépatomégalie globale et régulière sans splénomégalie.

La lacune crânienne est excisée et curettée (D^r Pouyanne). La plaie se comble par la reproduction du xanthome. Le cuir chevelu qui recouvre la lacune est mince et atrophique. La cicatrisation lente et incomplète sera à peine influencée par les séances de radiothérapie. De mai 1937 à mai 1938, l'enfant a maigri de 1 kilo.

Le fond d'œil montre une atrophie optique bilatérale, surtout accusée à droite (Prof. Beauvieux). Le 1^{er} mai 1938, le D^r Pesme constate un disque optique œdémateux dans sa partie interne et atrophie dans sa partie externe à droite; une papille blanche, excavée, atrophie à gauche.

La tension du liquide céphalo-rachidien est de 30 au manomètre de Claude. Il y a 0,6 élément par millimètre cube à la cellule de Nageotte. Les réactions de Hecht et du benjoin colloïdal sont négatives.

L'examen chimique est également normal : albumine, 0,26; glucose, 0,47; chlorures, 7,3; cholestérol, 7 milligrammes p. 1.000.

L'examen hématologique permet les constatations suivantes : hémoglobine, 70 p. 100; hématies, 3.700.000; leucocytes, 10,200;



OBS. I. — C... (J.). On distingue les lacunes crâniennes, la distension des sutures et un léger processus ostéo-condensant de certaines parties de la base du crâne.

polynucléaires neutro, 84; polynucléaires éosino, 7; lymphocytes, 11; monocytes, 1 p. 100.

L'épreuve à l'adrénaline montre une légère vagotonie. Le 30 décembre 1937 on injecte par voie veineuse 8 centigrammes de rouge Congo Grüber. En 54 minutes, le malade fixe 20 p. 100 du colorant.

Après injection de 15 grammes de galactose, l'épreuve de Fies-

senger est normale. Le coefficient de Maillard est élevé (11,5); le coefficient ammoniacal corrigé est de 13,7.

Le liquide duodénal contient : cholestérol, 0,40; bilirubine, 98 milligrammes; sels biliaires. 2,20. La vésicule s'injecte normalement après ingestion de tétraïode.

Dans les urines, on note 5 centigrammes d'albumine et des traces de glucose. Il y a des corps biréfringents (Dr Servantie). Lipurie quotidienne de 36 à 45 centigrammes. L'urée sanguine est à 0,35; la constante d'Ambard est normale.

Examens chimiques du sang :

Calcium total, 93 mg.;

Protéines totales, 84,6;

Sérine, 52,2;

Globuline, 32,4;

Rapport $\frac{S}{G} = 1,5$;

Cholestérol total, — 1,53, — 1,78, — 1,56;

Lipides totaux, — 4,50, — 3, — 3,10 — 4,13.

Ces deux dernières séries de résultats sont comprises entre le 15 décembre 1937 et le 10 mai 1938. Nous exposerons, lors de l'étude biochimique de la maladie, les résultats de différentes épreuves cherchant à étudier la cholestéroprecipitation, les variations de la cholestérolémie et de la lipémie en fonction de l'ingestion d'un repas riche en graisses, et les différentes épreuves d'hyper et d'hypoglycémie provoquées.

Cette observation présente certaines particularités : la présence d'un syndrome d'hypertension intracrânienne, l'absence de diabète insipide, la suppuration d'une lacune, l'inefficacité du traitement radiothérapique après une dose totale de 5.300 r.

OBSERVATION II (Inédite).

(Due à l'obligeance du Docteur BOISSERIE-LACROIX.)

B... (Gabrielle), âgée de 7 ans, est adressée à notre Maître pour diabète insipide.

A l'âge de 2 ans, on a constaté une luxation de la hanche droite traitée par réduction et contention dans un appareil plâtré pendant dix-huit mois.

A l'âge de 4 ans, la marche est redevenue normale, mais l'enfant accuse des douleurs cervicales, dorsales et brachiales gauches;



OBS. II. — B... (G.), 7 ans. Taille, 1 m. 17. Noter la très légère exophtalmie droite, la scoliose et les déformations thoraciques.

tous les mouvements de rotation et de flexion du cou et du tronc sont impossibles. Puis apparaissent des adénopathies cervicales volumineuses et bilatérales et une pneumopathie fébrile qui a duré trois mois. L'examen radiologique révèle une image d'adénopathie trachéobronchique. Cet ensemble clinique étant alors accompagné de splénomégalie, l'enfant est considérée comme une petite bacillaire. A l'âge de 5 ans, elle fait une crise convulsive géné-

ralisée avec perte de connaissance. L'examen histologique d'une biopsie ganglionnaire fait porter le diagnostic de « leucémie myéloïde ». Après huit séances de radiothérapie sur les adénopathies cervicales, celles-ci régressent considérablement. Six mois après, cinq séances complètent heureusement ce résultat.

Le diabète insipide semble avoir fait son apparition en 1937, à l'âge de 6 ans. Nous n'avons aucun renseignement sur les modalités de son début. L'enfant buvait alors 6 à 7 litres par jour.

Dans ses antécédents, on note une broncho-pneumonie, les oreillons, la coqueluche, la rougeole. Son père et sa mère, de même que ses cinq frères et sœurs, sont vivants et bien portants. Deux grands tantes et le grand-père paternel auraient été diabétiques.

EXAMEN. — La fillette, âgée de 7 ans, présente un développement pondéral et statural correspondant à son âge (taille, 1 m. 17; poids, 17 kg. 800).

Système osseux. — La circonférence crânienne est normale (51 cm.). Il y a une nette augmentation de la bosse frontale droite et une discrète circulation veineuse collatérale au niveau des tempes. La palpation met en évidence de nombreuses lacunes crâniennes au niveau de la voûte. Leur diamètre oscille entre 1/2 à 3 centimètres. Leurs bords sont cliniquement réguliers, leur fond est mollasse et dépressible. La plus étendue d'entre elles, la lacune occipitale, ne transmet pas les battements cérébraux. Les arcades sourcilières, les maxillaires supérieurs et inférieurs, sont cliniquement indemnes. Les dents, normalement et solidement implantées, ne sont pas en surnombre.

La radiographie du crâne révèle la présence de lacunes plus importantes en nombre et en étendue. Elles prédominent au niveau de la voûte et sont confluentes au niveau du vertex, où elles affectent un aspect polycyclique et irrégulier, empiétant et dépassant la suture bipariétale. Leur nombre est d'une quinzaine environ. Leur diamètre varie de 1/4 à 6 centimètres. Elles sont rondes ou ovalaires, mais la plupart d'entre elles ont des bords nets mais irréguliers, hérissés de spicules osseuses. Cet aspect n'est

pas constant; certaines lacunes ont des contours nets et réguliers, d'autres une limite cotonneuse et imprécise. La plupart des lacunes sont perforantes; on note des lacunes localisées à la table externe ou à l'espace intertabulaire. La voûte est légèrement décalciée dans son ensemble. La selle turcique est normale dans ses



Obs. II. — B... (G.), 7 ans.

Noter les nombreuses et vastes lacunes crâniennes.

contours. Il y a cependant deux lacunes dans le corps du sphénoïde. Il n'y a pas de distension des sutures. Une radiographie de l'orbite droite montre une lacune de la partie postérieure de la paroi externe et un affaissement léger de la voûte orbitaire. L'orbite gauche surplombée d'une énorme lacune frontale, présente des contours normaux. Le squelette de la face est indemne,

en dehors d'une lacune maxillaire supérieure gauche. Nulle part on ne note de réaction ostéocondensante.

On note une scoliose à angle ouvert à droite, centrée sur l'apophyse épineuse de la cinquième dorsale et compensée par des scolioses de sens inverse sus et sous-jacentes. Cette déformation n'est pas douloureuse, et la motilité vertébrale est normale. Elle est objectivée radiologiquement par un tassement avec aspect cunéiforme de la 5^e vertèbre dorsale sans lacunes et sans pincement des disques vertébraux sus et sous-jacents.

On note de petites lacunes ostéoporotiques au niveau des corps vertébraux de la 11^e et de la 12^e dorsale et de la 3^e vertèbre cervicale.

Le thorax normalement développé est asymétrique et présente une dépression sous-mammaire gauche, avec éversion du rebord costal correspondant.

Une lacune siège au niveau de la 8^e côte droite.

Le bassin est le siège de très nombreuses lacunes au niveau de la crête iliaque droite et de l'acétabulum droit avec pincement de l'interligne coxo-fémoral droit, en partie comblé dans sa partie inférieure par de fins tractus. Les sourcils cotyloïdiens sont flous et ostéoporotiques.

A droite, sa destruction partielle explique peut-être la luxation autrefois réduite.

La tête fémorale droite est le siège de nombreuses lacunes.

Enfin, on note des lésions ostéoporotiques de la partie inférieure du fémur gauche et de l'épiphyse supérieure de l'humérus gauche.

Système nerveux. — Le développement intellectuel est normal, et l'examen neurologique ne révèle aucun déficit moteur, sensitif ou sensoriel. On est frappé par un léger degré d'exophtalmie droite réductible et indolente. La sensibilité conjonctivale et cornéenne, les réflexes pupillaires, la motilité oculaire, le fond d'œil, le champ visuel et l'acuité visuelle sont normaux (Prof. Beauvieux).

Ponction lombaire :

Tension initiale du liquide céphalo-rachidien : 18 au manomètre de Claude.

Cytologie : 1 élément par millimètre cube à la cellule de Nageotte.
B.-W. négatif.

Benjoin colloïdal, 00000, 00000, 00000, 0.

Chimie :

Albumine, 0 g. 17 p. 1.000;

Glucose, 0 g. 43 p. 1.000;

Chlorures, 7 g. 8 p. 1.000.

Cholestérol : Après extraction sur 2 cm³ de liquide céphalo-rachidien, la réaction de Liebermann a été négative.

Appareil urinaire. — La polyurie oscille entre 6 et 8 litres par jour. Elle a atteint exceptionnellement 13 l. 500 et est accompagnée d'une polydipsie correspondante. L'épreuve de la soif s'accompagne d'angoisse et d'agitation. Les prises nasales ou l'injection de post-hypophyse la réduisent de moitié. La ponction lombaire n'a eu aucun effet curateur appréciable. L'enfant boit parfois les potions des autres malades, leur vin et leurs tisanes et même son urine. Les mictions sont peu fréquentes (de 5 à 8 fois par jour). Aussi la capacité vésicale est très augmentée, le globe vésical remontant parfois à l'ombilic. La nuit, elle urine par regorgement ou inonde sa couche.

Analyse d'urines (13 novembre 1937) :

Densité à 15°, 1.002;

Aspect limpide et incolore;

Sédiment nul;

pH, 6,4;

	Par litre.	Par 24 heures.
Urée	1,3	16,9
Phosphates	0,3	3,9
Chlorures	0,6	7,8

Absence d'éléments anormaux;

Pas de corps biréfringents après centrifugation des urines;

Test d'Aldrich et Mac Clure, 21';

Urée sanguine, 0,39;

Constante d'Ambard, 0,085;

P. S. P., 47 p. 100.

Par contre, il y a une hypochlorémie plasmatique :

Chlore total, 2,12;

Chlore plasmatique, 2,77;

Chlore globulaire, 1,63;

$\frac{\text{Chlore plasmatique}}{\text{Chlore globulaire}} = 0,58.$

Appareil digestif. — Hépatomégalie globale et isolée sans splénomégalie. La matité hépatique mesure 10 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Le bord inférieur, de consistance normale, est régulier et indolent.

En raison du diabète insipide, on n'a pu pratiquer les épreuves de fonctionnement hépatique.

Après ingestion de tétraïode, la vésicule, d'aspect normal, ne présente pas de calculs.

Le liquide duodénal recueilli le 7 décembre 1937 contient :

	Bile A	Bile B	Bile C
Cholestérol	traces	0,25	0,35
Pigments biliaires ..	50 mg.	150 mg.	100 mg.
Sels biliaires	0 g. 80	1 g. 40	1 g. 10

Ictérus index (Mann et Bernheim) = 4 (N = 4 — 6).

Bilirubinémie (H. V. den Bergh), 6 mg. p. 1.000.

Appareil respiratoire. — La voix est grave. L'aspect extérieur du larynx est normal. Les cordes vocales paraissent hypotoniques, mais non infiltrées de dépôts xanthomateux.

L'examen pulmonaire est cliniquement normal. Radiologique-



Obs. II. — Tassement cunéiforme du corps vertébral de D5.



Obs. II. — Lésions de la hanche droite.

ment, les tractus broncho-vasculaires sont accentués. Il y a un gros élargissement du pédicule vasculaire correspondant vraisemblablement à une adénopathie trachéo-bronchique.

Appareil cardio-vasculaire. — Le pouls oscille entre 90 et 100. Les bruits du cœur sont normaux. La tension artérielle est : Mx, 14; My, 11; Mn, 7; Io, 1.

Le réflexe oculo-cardiaque révèle une tendance légèrement vago-tonique (127-117-128). L'injection intramusculaire d'un quart de milligramme d'adrénaline provoque une accélération cardiaque minime, neutralise le réflexe oculo-cardiaque et ne donne pas de glycosurie après ingestion de 20 grammes de glucose.

Système hématopoïétique et lymphopoïétique. — On note une polyadénopathie cervicale bilatérale et symétrique. Les ganglions hyperplasiés sont mobiles, mous et indolents.

Le 13 novembre 1937 :

Taux d'hémoglobine, 80 p. 100;

Hématies, 3.900.000;

Leucocytes, 7.400;

Valeur globulaire, 1,02;

Temps de saignement, 5';

Temps de coagulation, 13';

Signe du lacet, négatif.

Formule leucocytaire (Prof. Sabrazès) :

Polynucléaires neutrophiles à 1 noyau, 10	}	60
Polynucléaires neutrophiles à 2 noyaux, 22		
Polynucléaires neutrophiles à 3 noyaux, 26		
Polynucléaires neutrophiles à 4 noyaux, 2		
Lymphocytes, 20;		
Monocytes, 18;		
Monocytes à noyau lobé, 2 p. 100 leucocytes.		

Pas d'hématies nucléées, pas de cellules xanthomateuses.

Nombre des plaquettes sanguines diminué.

Monocytose relative. Indice nucléaire, 233.

Myélogramme (Prof. Sabrazès). — La proportion des cellules histiocytaïres est assez forte (18 p. 100). Deux d'entre elles ont un protoplasma écumeux d'un bleu ardoisé clair; une autre, aux vacuoles plus nettes a une couleur rouge orangé. Il y a de rares cellules plasmatiques. On constate l'absence d'éosinophiles, de mastzellen et d'hémocytoblastes.

Les normoblastes sont assez nombreux; par contre, il y a peu de myélocytes et myéloblastes.

En résumé, le trait caractéristique de la préparation réside en une plus grande abondance de cellules du tissu réticulo-endothélial et en la présence de cellules xanthomateuses rares, mais indiscutables.

Cellules réticulo-endothéliales sans enclaves, 15 p. 100;

Cellules réticulo-endothéliales en mitose, 8 p. 100;

Cellules monocytaires, 9 p. 100.

L'examen des autres appareils (peau, glandes endocrines), ne révèle aucun autre symptôme anormal.

Examens histologiques. — On prélève tout le contenu lacunaire de la perforation occipitale et un fragment osseux marginal. La couleur du tissu est rouge brun. Les bords de la lacune sont hérissés de spicules osseuses. Après incision d'un opercule fibreux, le xanthome légèrement adhérent à la dure-mère est facilement enlevé à la curette.

A l'examen microscopique, on voit par places des noyaux d'infiltration granulomateuse formés de lymphocytes, de plasmocytes, de polynucléaires éosinophiles et basophiles inclus dans les mailles d'un tissu réticulé formé d'histioblastes. On distingue, éparpillés sans ordre, d'assez nombreux macrophages à 2, 3 et même 10 noyaux groupés en amas centraux ou plus fréquemment disposés en couronne vers la périphérie. La plupart des cellules histiocytaïres ont un protoplasma faiblement spumeux.

Ces cellules géantes et spumeuses sont gorgées de lipides brun rouge après coloration au soudan-III et bleu violacé foncé après coloration au sulfate de bleu de Nil. On voit de nombreux dépôts

poussiéreux et extracellulaires. On ne peut dire s'il s'agit de globules lipidiques ou de dépôts de colorants.

L'infiltrat lipidique paraît prédominer à l'intérieur des cellules, mais il est intra et extra-cellulaire.

L'opercule de la tumeur est presque uniquement constitué de fibroblastes. La gaine adventicielle des vaisseaux est hyperplasiée



Image typique de xanthogranulome (cas II).

par endroits et prend un aspect réticulé. Ce tissu est le siège de fins dépôts poussiéreux aux colorations par le soudan-III et le sulfate de bleu de Nil. En lisière de ce tissu fibreux, on trouve des lésions granulo-xanthomateuses typiques.

Le fragment osseux marginal est infiltré par l'hyperplasie granulo-xanthomateuse qui se fait entre les travées osseuses. On voit de nombreuses cellules géantes.

En résumé, l'image microscopique est celle d'un *xanthogranulome*. Il y a, en effet, des éléments inflammatoires polymorphes et de très nombreux histiocytes évoluant vers le type macrophagique, et surtout lipophagique.

La biopsie d'un ganglion cervical montre un bouleversement de structure avec hyperplasie du tissu réticulé. Il y a quelques cellules spumeuses, mais pas de cellules géantes. On note un dépôt poussiéreux diffus extra-cellulaire après coloration par le soudan-III et le sulfate de bleu de Nil.

Examens biologiques. — La cuti-réaction et le B.W. sont négatifs.

Le métabolisme basal est normal (+ 2,8). Le réflexe oculo-cardiaque est normal (— 8). Après injection de 1/4 de milligramme d'adrénaline, il passe à — 2. L'ingestion de 20 grammes de glucose ne produit pas de glycosurie au cours de cette épreuve.

Après injection intraveineuse de 8 centigrammes de rouge Congo Grüber, on constate, après 54 minutes, que 33,3 p. 100 du colorant ont disparu. La fixation doit être normalement de 50 à 60 p. 100.

Examens chimiques (Dr Servantie). — Le xanthome osseux contient 20 centigrammes de cholestérol pour 100 grammes de substance humide.

Calcium total :

120 mg. le 8 janvier 1938;

109 mg. le 6 décembre 1937;

Calcium ionisé, 46 mg.;

Phosphore organique, 41 mg.;

Phosphatases, 3,2 unités Bodansky;

Potassium, 0,21;

Sodium, 3,40.

Tous ces résultats sont normaux, sauf la calcémie du 8 janvier 1938.

Protéïnes totales, 72 et 71,9;

Sérine, 48;

Globuline, 24;

Rapport S/G = 2;

Cholestérol total, 1,40-1,98-1,60-1,84;

Lipides totaux, 8,92-4,70-3,25-5,43.

Ces deux dernières séries de résultats sont comprises entre le 16 novembre 1937 et le 18 mai 1938.

Nous exposerons, lors de l'étude biochimique de la maladie, les résultats de différentes épreuves, telles que la cholestéro-précipitation, l'hyperlipémie, l'hypercholestérolémie, l'hyper et l'hypoglycémie provoquées.

Le traitement radiothérapique a comporté une dose globale de 1.500 r. Aucun résultat appréciable n'a été noté.

En résumé, l'enfant est atteinte d'une maladie de Schüller-Christian typique.

Cette observation est remarquable par son mode de début (luxation coxofémorale) et par la présence de lésions vertébrales. La tétrade symptomatique fondamentale ne s'est réalisée qu'au bout de quatre ans d'évolution. Enfin, le traitement radiothérapique a été inefficace.

OBSERVATION III (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur MAURIAC.)

D... (R.) est adressé à M. le Professeur Mauriac pour obésité et polyurie insipide.

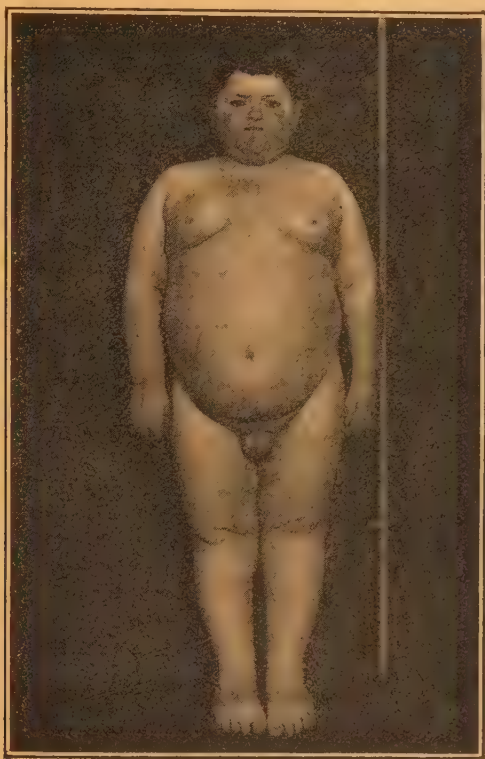
L'affection, qui évolue depuis onze ans, a commencé à l'âge de 7 ans par de la polydipsie. Celle-ci devint progressivement considérable (plus de 10 litres d'eau par jour) et s'accompagnait d'une polyurie correspondante. La restriction des boissons imposée par l'entourage s'accompagnait d'angoisse, de céphalée, de nausées et d'hyperthermie. Ces faits ont été également constatés dans le service. Le malade n'avait pas d'appétit, mangeait peu et maigrissait dans des proportions considérables. Il affirme qu'on aurait alors « trouvé du sucre » dans ses urines.

Cet état de choses dura deux ans.

A l'inappétence succéda une boulimie marquée, et l'obésité s'installa et progressa rapidement. Il cessa de grandir; ses organes génitaux restèrent infantiles et même diminuèrent de volume; le malade resta impubère. Ses dents s'ébranlent et tombent. Depuis deux ans, l'intertrigo fessier et inguinal est compliqué de plaies

qui sont le siège d'une suppuration interminable. Depuis six mois, il présente un point douloureux à la pression au niveau de la fosse temporale droite.

Le malade a contracté les oreillons à l'âge de 10 ans. Il a



Obs. III. — D... (R.), 17 ans. Taille, 1 m. 35. Poids, 74 kilos.
Noter l'importance de l'infantilisme et du syndrome adiposo-génital et la présence de vergetures.

quatre frères, dont deux sont asthmatiques et trois sœurs, dont l'une serait petite et obèse. Son père et sa mère sont vivants et bien portants.

A l'examen, on est frappé par la morphologie très particulière du sujet, qui joint au *nanisme* tous les signes classiques d'un *syndrome adiposo-génital*.

Le retard de croissance est évident : le malade a 18 ans et ne

mesure que 135 centimètres (normale, 166 cm.). Radiologiquement, on constate la persistance de la plupart des cartilages de conjugaison.

Le malade pèse 74 kilos (normale, 58 kilos). Depuis un an, il aurait engraisé de 20 kilos. L'obésité monstrueuse qui lui donne l'aspect d'un poussah n'épargne aucune partie du corps, mais elle est prédominante au niveau du tronc (régions péri-ombilicale, fessières, mammaires) et de la racine des membres. Le facies est lunaire et haut en couleur, le cou est très court.

La peau est sèche, épaisse et rugueuse, avec quelques *vergetures couleur lilas* siégeant au niveau du bas-ventre, des hanches et des régions sous-axillaires. Le facies est glabre. Les poils pubiens et axillaires sont rares. Les sourcils et les cheveux sont bien fournis. Le cuir chevelu est recouvert de croûtelles grasses d'*eczéma séborrhéique*. Les plis inguino-cruraux, le pli interfessier, cachent de larges plaies infectées et suintantes, non xanthomateuses.

Le malade n'a aucun appétit sexuel. Le pénis est « en bouton » et les testicules ont la grosseur d'un pois. Cet infantilisme génital se serait accentué depuis un an. Le timbre de la voix est aigu.

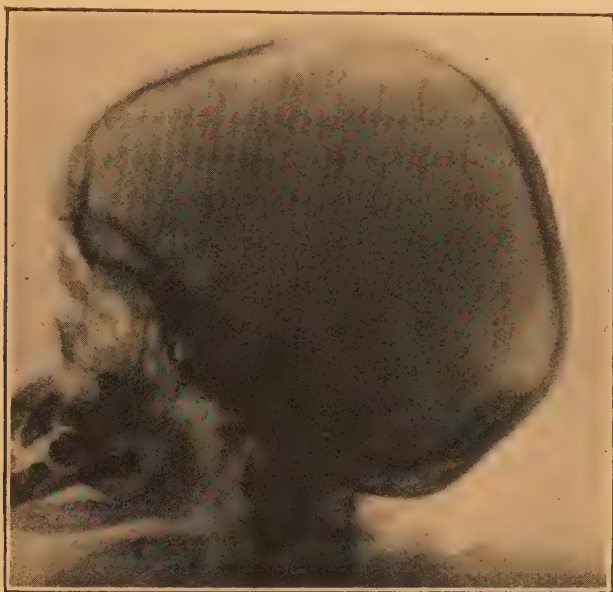
Le *diabète insipide* est marqué. La polyurie oscille entre 7 et 11 litres par jour. La soif, très vive, a conduit maintes fois le malade à boire ses urines. La polyurie est remarquablement réduite à 3 litres par une injection de 10 unités internationales de rétropituitrine. La densité urinaire est de 1.006. Tous les composants urinaires sont très dilués (urée, 2,7; chlorures, 0,9 pour 1.000), mais il n'y a pas d'éléments anormaux, en particulier pas de corps biréfringents.

Le malade présente un certain degré d'infantilisme psychique correspondant à l'âge de 13 ans environ. Les réflexions sont puériles. Il est d'un caractère craintif et pusillanime. L'examen neurologique est entièrement négatif. Il n'y a pas de somnolence, ni de signes cliniques d'hypertension intercrânienne. La ponction lombaire n'a pu être pratiquée. Le fond d'œil et le champ visuel sont normaux; il n'y a pas d'exophtalmie.

On note quelques irrégularités dans le relief de la fosse temporale droite très douloureuse à la pression, mais on ne sent nulle

part de lacunes. Cependant, la radiographie du crâne révèle la présence de quelques *lacunes au niveau des fosses temporales* droite et gauche. L'exploration radiologique complète du squelette est négative. La selle turcique est normale.

La bouche est en partie édentée. La plupart des *dents sont branlantes et éversées*, bordées par une muqueuse gingivale bour-



Obs. III. — D... (R.). Noter les nombreuses lacunes crâniennes non perforantes. Sur d'autres clichés l'aspect de la selle turcique est normal.

geonnante et saignotante. Aucun trouble digestif notable. Le foie et la rate ne paraissent pas augmentés de volume. Il n'y a pas de ganglions. L'appareil cardio-vasculaire est normal. Tension artérielle : Mx, 13; Mn, 7; Io, 2 1/2. Réflexe oculo-cardiaque : 85-90-90.

Certains examens ont été pratiqués.

Numération globulaire :

Hématies, 5.188.000;

Leucocytes, 12.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 66;

Poïynucléaires ésoino, 2;

Lymphocytes, 21;

Monocytes, 11 p. 100.

Réaction de Hecht et de Meinicke négatives.

Cuti-réaction négative.

Métabolisme basal : — 17 p. 100.

Réaction de Brouha négative avec le sang et les urines.

Test à la grenouille hypophysectomisée (D^r Servantie) :

3 cm³ d'urine ne dilatent pas les mélanophores.

Test d'Aldrich et Mac Clure considérablement accéléré, 3'.

L'intradermo-réaction au cholestérol huileux est négative, de même que la floculo-réaction au cholestérol colloïdal (220.000.000.000), faite avec une solution titrant 0,50 p. 100. Pouvoir cholestérolitique du sérum : + 3,5 p. 100.

Le 31 août 1938 :

Cholestérol total, 2,15;

Lipides totaux, 8,10;

Rapport $\frac{\text{cholestérol total}}{\text{lipides totaux}} = 0,265.$

Le 23 septembre 1938 :

Cholestérol libre, 0,62;

Cholestérol éthérifié, 2,38;

Cholestérol total, 3;

Rapport $\frac{\text{cholestérol éthérifié}}{\text{cholestérol total}} = 0,79;$

Cholestérol globulaire, 1,35;

Cholestérol plasmatique, 2,34;

Rapport $\frac{\text{cholestérol plasmatique}}{\text{cholestérol globulaire}} = 0,57;$

Rapport érythroplasmatique, 0,53;

	Bile A	Bile B	Bile C
Cholestérol	0,60	1,50	0,62
Sels biliaires	1,10	5,50	2,70
Pigments biliaires ..	20,5 mg.	275 mg.	67 mg.

Examen cyto bactériologique de la bile : rien à signaler

Urée sanguine, 0 g. 20 p. 1000;

Uricémie, 0,040;

Glycémie (Baudoin et Lewin), 0,88;

Protides totaux, 90;

Sérum-albumine, 54;

Globuline, 36;

Rapport $\frac{S}{G} = 1,50$;

Chlore globulaire, 2,82;

Chlore plasmatique, 3,7;

Chlore total, 3,27;

$\frac{\text{Chlore plasmatique}}{\text{Chlore globulaire}} = 0,76$;

Le 25 septembre 1938 (Dr Servantie) :

Protéines totales, 87;

Calcium total, 119 mg.;

Calcium ionisé (Mac Lean), 46 mg.;

Phosphore inorganique, 43 mg.;

Phosphatases, 5 unités Bodansky;

Potassium, 0,18;

Sodium, 3,55.

L'épreuve au rouge Congo, l'hypercholestérolémie et l'hyperlipémie alimentaire n'ont pu être pratiquées. Les épreuves d'hyperglycémie alimentaire et adrénalinique, et d'hypoglycémie insulínique semblent témoigner d'un état prédiabétique. Pas de glycosurie au cours des épreuves d'hyperglycémie.

En résumé, ce malade présente un syndrome adiposo-génital, un infantilisme somatique, génital et psychique, un diabète insipide, qui témoignent de lésions infundibulo-tubériennes et suprasellaires. On peut y rattacher également les troubles de la glyco-régulation et la très légère polyglobulie. L'association des lacunes crâniennes fait poser le diagnostic de maladie de Schüller-Christian, malgré l'absence d'exophtalmie. En faveur de ce diagnostic, notons la chute et l'ébranlement des dents, la présence d'un eczéma sébor-

rhéique, de l'hypercholestérolémie, de l'hyperlipémie, et surtout la longue durée de l'évolution. Le diagnostic de maladie de Cushing nous paraît devoir être éliminé sans conteste.

La coexistence d'un syndrome adiposo-génital et de troubles de la glyco-régulation du type prédiabétique est remarquable, car le syndrome de Babinski-Frölich s'accompagne en général d'augmentation de la tolérance hydrocarbonée.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Signalée par Hand (1893), par Ausset (1899), puis par Kay (1905), et rattachée tour à tour à la tuberculose et à l'hydrocéphalie, cette curieuse affection est individualisée en 1915 par le Professeur Schüller, qui lui donne le nom de dysostose hypophysaire. En 1919, A. Christian en complète la description. Dès lors, de nombreuses observations sont publiées. Veit, Griffith et Hertenberg font les premiers connaître les lésions anatomiques et histologiques. Pick, Brahm, Epstein et Lorenz ont, dès 1927, identifié chimiquement les dépôts tissulaires cholestériniques. Rowland (1928) prouve l'identité anatomo-pathologique de la dysostose cranio-hypophysaire et de la xanthomatose osseuse. Il montre le rôle joué par l'hypercholestérolémie et la réaction réticulo-endothéliale dans la genèse de la maladie. Cignolini, Sosman et Vampré prouvent l'efficacité du traitement radiothérapique. En 1930, Moreau publie un mémoire qui fait autorité et sert de base à toutes les études ultérieures. Signalons encore les revues générales ou articles de Bonhomme, Melli, Henschen, Dauksyst, Uhry, Levent, Comby, l'important travail de van Bogaert, Scherer et Epstein, et tout récemment la thèse de Habib.

En France, en dehors des cas douteux d'Ausset et de Terrien, Sainton et Weill, c'est Lesné qui publia en 1932 et 1933 les deux premières observations.

Il y a actuellement 17 observations françaises en comptant les nôtres, et celles de xanthomatose osseuse publiées par Phelip et Layani.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE

1° FRÉQUENCE. — La maladie de Schüller-Christian est une affection rare. Depuis Henschen, qui a insisté sur les formes atypiques, cette affection est plus souvent diagnostiquée. L'imprécision des limites du cadre nosologique entraîne des variations importantes dans l'appréciation de la fréquence de la maladie. Certains adjoignent, en effet, à la maladie le xanthome cutané isolé. Moreau compte 32 cas en 1931, Lesné plus de 50 en 1933 et Dauksys 124 cas en 1935. Depuis lors, nous avons relevé 12 cas, et, si l'on compte les 20 cas de xanthomatose osseuse de Habib et les 4 cas de xanthomatose crânienne pure qu'il relève dans la littérature, nous arrivons à un total d'au moins 160 cas.

2° AGE. — La maladie est nettement plus fréquente chez l'enfant, avec un maximum de 2 à 5 ans. 27 des 32 cas de Moreau comprennent des enfants de 2 à 14 ans. Sur les 124 cas de Dauksys, 59 sont âgés de moins de 6 ans $1/2$, 23 concernent des enfants de 6 ans $1/2$ à 12 ans, et 42 cas atteignent des adultes.

Dans les xanthomatoses osseuses pures, Habib constate au contraire une prédominance de malades adultes dans 14 cas sur 20. Si nous groupons ces faits avec les observations que nous avons analysées, nous constatons que, sur 155 cas, 92 malades sont âgés de moins de 12 ans, et 63 de moins de 6 ans. Les âges extrêmes notés vont de 11 mois à 69 ans. Si la maladie dans sa forme typique est exceptionnelle chez

l'adulte, par contre elle n'est pas rare dans sa forme osseuse pure. La prédominance à l'enfance et surtout à la première enfance constitue un caractère primordial.

3° SEXE. — Moreau note une nette prédominance du sexe masculin (24 garçons pour 8 filles). Cette différence s'atténue dans les statistiques ultérieures, et, sur un total de 122 cas, nous notons 67 garçons pour 55 filles. Le sexe ne nous paraît donc pas jouer un rôle prédisposant.

4° RACE. — La race juive n'est pas particulièrement frappée dans la maladie de Schüller-Christian, contrairement à ce qui se passe dans certaines lipoïdoses. Si la race noire et la race jaune n'en sont pas indemnes, par contre la race blanche, particulièrement la race anglo-saxonne, paraît payer un tribut plus lourd à la maladie. Il est vrai que dans ces pays elle est peut-être plus fréquemment dépistée parce que mieux connue.

5° ANTÉCÉDENTS. — Le poids à la naissance est en général élevé; mais ce fait n'est pas constant. Le mode d'alimentation ne joue aucun rôle apparent. Dans notre première observation, on décèle les premiers troubles à l'âge de 11 mois, mais on ne peut parler d'affection congénitale. Pour tous les auteurs, la maladie est acquise. Elle passe souvent inaperçue jusqu'à l'âge de 12 ans; parfois, elle ne se manifeste qu'à un âge avancé.

La plupart des auteurs estiment que le traumatisme et les infections ne jouent aucun rôle.

Les parents sont en général sains, indemnes de syphilis ou de tuberculose. Ils sont parfois éthyliques ou atteints d'affections hépatiques. Le père et la mère, dans l'observation de Rathery, le père dans le cas de Phelip, étaient atteints de lithiase biliaire. Le frère de la malade I de Melli était diabétique, sa mère était atteinte de lithiase hépatique et rénale, tous les membres de la famille présentaient une ten-

dance à l'obésité. La mère du malade de Rowland était hypercholestérolémique. On relève des diabètes florides chez deux grands tantes et un grand-père paternel de notre deuxième malade; une obésité chez la sœur de notre troisième malade. Dans l'observation de van Bogaert, concernant une xanthomatose nerveuse pure, on constate les stigmates de la même affection chez une cousine paternelle du malade. Dans le cas de Lelong et Bosquet, la mère et le grand-père maternel étaient porteurs de lacunes crâniennes.

Les frères et les sœurs sont en général indemnes. Dans un cas, on a constaté des xanthomes; dans un autre, de l'eczéma séborrhéique chez les frères du petit malade.

Ces faits isolés ne sauraient être comparés à la grande fréquence du caractère hérédofamilial au cours du xanthélasma et des xanthomes cutanés (Mac Murray, Hufschmitt) et des états d'hypercholestérolémie (Siemens, Schaff et Werner).

Dans la règle, on peut dire que la maladie de Schüller-Christian est une maladie acquise, ni familiale, ni héréditaire.

CHAPITRE IV

SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE DE SCHÜLLER-CHRISTIAN

La symptomatologie de la maladie de Schüller-Christian est extrêmement touffue. Tous les symptômes n'ont pas la même valeur, ni la même fréquence. Il convient de distinguer des signes principaux et des signes accessoires.

Dans sa *forme typique*, la maladie de Schüller-Christian est caractérisée par la tétrade symptomatique fondamentale suivante : *ostéoporose lacunaire* à prédominance crânienne, *exophtalmie*, *diabète insipide* et *retard de croissance*.

Nous étudierons ensuite comment ces différents symptômes s'associent et évoluent.

I. — *Symptômes fondamentaux.*

1° L'OSTÉOPOROSE LACUNAIRE.

Pour simplifier notre exposé, nous décrivons parallèlement les constatations cliniques et radiologiques variables suivant le siège des lacunes. *Si les lésions osseuses sont le plus souvent diagnostiquées cliniquement, il n'en reste pas moins qu'elles peuvent passer inaperçues sans un examen radiographique*, qui seul permet de faire le bilan exact de la nature, du nombre, du siège et de l'étendue des lésions lacunaires.

a) CRANE. — Cette partie du squelette est *presque constamment touchée* (94 p. 100), 72 p. 100 pour Dauksys. La formation des lacunes est le plus souvent indolente, ce qui est

la cause principale de sa latence clinique. Rarement elle est accompagnée de céphalée légère. A un stade plus avancé, l'attention est attirée par la production d'une ou plusieurs tuméfactions crâniennes localisées et mollasses, comblant la perforation des os de la voûte. A un stade ultime, le crâne est asymétrique, volumineux et malléable : c'est le « crâne en gelée ». Le cuir chevelu est parfois le siège d'une circulation veineuse collatérale.

La *palpation* décèle, au niveau des *lacunes*, l'absence de toute résistance osseuse. Les bords de la perforation sont le plus souvent arrondis et taillés à pic. Quand les lacunes sont étendues, on sent que leur fond est constitué par une membrane, lisse, mollasse et dépressible, transmettant les battements cérébraux ou l'impulsion à la toux. Lorsqu'elles sont comblées par une masse xanthomateuse épaisse, molle et irrégulière, ces symptômes font défaut. La pression n'est jamais douloureuse. Quand la lacune est petite, on a l'impression d'une dépression cupuliforme à fond résistant. Schüller a seul constaté la crépitation parcheminée.

Radiologiquement, il importe d'opposer les *lésions ostéoporotiques*, traduisant un processus de destruction, aux *lésions ostéocondensantes* traduisant un processus de défense, de cicatrisation et parfois de guérison locale. On conçoit l'association fréquente de ces deux processus dont l'ostéopore lacunaire est le plus remarquable.

La perte de substance osseuse peut être totale. Elle n'intéresse alors qu'une des deux tables externe ou interne ou l'espace intertabulaire et la lacune n'est vue qu'en demi-teinte. Cette perte de substance est toujours homogène. Seul, Barco signale au centre de la perforation une petite opacité, traduisant la persistance d'un fragment osseux isolé.

Les contours de la lacune sont arrondis ou festonnés, souvent taillés à l'emporte-pièce. On voit rarement un aspect d'infiltration diffuse, cotonneuse, ou une irrégularité des bords hérissés en dents de scie par de fines aiguilles

osseuses (Rowland, Boissérie-Lacroix, obs. II). Parfois, on note une densification osseuse plus marquée cernant la périphérie de la lacune ou étendue en larges plaques dans les espaces interlacunaires. Cette densification sans épaississement de l'os se traduit sur le film par une couleur noirâtre en taches homogènes ou en coulées. Plus souvent, il existe une décalcification uniforme et diffuse avec élargissement de la trame osseuse des espaces interlacunaires (Boissérie-Lacroix).

Le diamètre des lacunes est compris entre 1/4 et 10 centimètres. Leur nombre varie de 2 à 20, en raison inverse de leur surface. Elles sont parfois confluentes, notamment au niveau du vertex, et leur étendue globale peut atteindre jusqu'aux deux tiers de la superficie crânienne. Leur disposition topographique est variable, mais elles affectent plus particulièrement les os de la voûte, surtout le frontal et les temporaux. Elles siègent en général loin des sutures, mais celles-ci peuvent être distendues, infiltrées ou débordées par le processus destructeur. L'ensemble de ces lésions donne au crâne « percé comme une écumoire » un aspect en « carte géographique ».

La base du crâne n'est pas indemne. On note des lésions ostéoporotiques du plancher de la selle turcique. Sur 40 cas, la selle turcique est radiologiquement normale dans 27 cas et altérée dans 13 cas. Sur ces 13 cas, elle est agrandie deux fois et plus petite ou fermée dans 3 cas. Dans 8 cas, les lésions sont diverses, consistant en ostéoporose du plancher, en abrasion ou destruction plus ou moins complète des apophyses clinoides antérieures et postérieures.

Pour être fréquentes, les lésions radiologiques de la base du crâne ne sont pas toujours faciles à mettre en évidence malgré les incidences diverses. On a cependant constaté des lésions ostéoporotiques du rocher, de la mastoïde (Lesné, Sosman, Arnaud et Pagès). Les sinus frontaux et le sinus sphénoïdal peuvent être agrandis ou effondrés ou au contraire être comblés par le processus ostéo-condensant (Vampré). Le trou auditif interne peut être comblé ou rétréci.

b) FACE. — Les lésions orbitaires sont fréquentes. On note cliniquement l'abrasion partielle de la partie externe du rebord orbitaire supérieur. Parfois l'orbite sans limites supérieures précises communique avec le sinus frontal ou une lacune frontale sus-jacente. Le plafond orbitaire peut être effondré ou affaissé. La fente sphénoïdale, le trou optique, les petites ailes du sphénoïde, sont flous, affaissés ou déformés. La paroi externe de l'orbite peut être ostéoporotique. L'ensemble de ces lésions conduit à des déformations considérables de l'orbite entraînant une réduction de sa capacité.

Les maxillaires supérieurs sont rarement touchés; par contre le maxillaire inférieur est boursofflé, incurvé et infléchi. Les dents, toujours saines et recouvertes d'une gencive fongueuse ou saignotante, s'ébranlent et tombent. Il existe dans ce cas des lacunes périapexiennes. La branche montante est plus rarement lésée.

c) BASSIN. — En dehors du crâne, les autres portions du squelette sont atteintes dans 48 p. 100 des cas (Dauksys).

Après les os du crâne, l'os iliaque est le plus fréquemment touché (28 p. 100). L'iléon est touché dans son centre, et la géode peut être énorme, ou, au contraire, de multiples et petites lacunes sont essaimées le long des crêtes iliaques. L'iléon peut s'effondrer, se plicaturer (Moreau), et, ainsi réduit, être le siège de lésions ostéo-condensantes réparatrices. Parfois les lésions sont confluentes au niveau du cotyle coxo-fémoral. Dans notre cas et celui de Thompson, on note une abrasion du sourcil cotyloïdien et une luxation de la hanche. On relève également dans notre cas un pincement, un flou de la partie inférieure de l'interligne coxo-fémoral, comblé par des tractus. Malgré ces lésions, l'enfant ne boite plus.

d) FÉMURS. — La formation de lacunes est souvent précédée de douleurs diffuses parfois excruciantes exacerbées par les mouvements. Si le siège des lacunes est para-articulaire, elles entraînent parfois de la gêne, de la limitation doulou-

reuse des mouvements, de la claudication, parfois de l'hydarthrose. Si l'atrophie musculaire ou l'amaigrissement est intense, ces tuméfactions peuvent être perçues si elles sont diaphysaires. Enfin leur présence peut être révélée par une fracture ou une luxation pathologique. Pour Geschickter et Coopland, pour Moreau, on les trouverait dans 34 p. 100 des cas. Pour Habib, qui ne prend en considération que les xanthomatoses osseuses pures, cette lésion se trouverait 14 fois sur 20. Les lésions prédominent toujours au niveau du massif cervico-trochantérien. L'extrémité inférieure et la diaphyse sont moins souvent touchées.

e) LES AUTRES OS LONGS. — Il n'est pas un os long qui ne soit épargné; l'atteinte se fait surtout dans la région diaphyso-épiphysaire. Seuls les métacarpiens et les métatarsiens sont rarement touchés (2 fois sur 20). Les côtes, les clavicules, les omoplates, sont également atteints (2 fois sur 20).

f) LES OS COURTS. — Les os du tarse et du carpe sont rarement touchés. Par contre, on relève trois cas de lésions vertébrales dans la littérature. L'atteinte peut être cervicale, dorsale ou lombaire. C'est la partie latérale ou antérieure du corps vertébral qui est le plus souvent touchée par le processus lacunaire. Cette première phase est très douloureuse, s'accompagnant de contracture, de limitation des mouvements, de crises douloureuses radiculaires. Rapidement, il se produit un tassement qui constitue le mode de guérison. Après consolidation, il ne persiste aucune limitation des mouvements. Seulement on note cliniquement une cyphose ou une scoliose anguleuse à court rayon et accompagnée de scolioses et de lordoses compensatrices sus et sous-jacentes. Radiologiquement, on constate la disparition des lacunes et l'aplatissement cunéiforme du corps vertébral sans pincement des disques intervertébraux. On n'a jamais constaté de troubles médullaires en pareil cas.

En résumé, il ressort de cette longue énumération de lésions osseuses, qu'elles prédominent aux os plats (crâne

et bassin) et secondairement dans la région diaphyso-épiphysaire des os longs (tête du fémur) et qu'à côté d'un *processus ostéoporotique*, on peut voir un *processus ostéo-condensant*.

2° L'EXOPHTALMIE.

Moins constante que l'ostéoporose lacunaire, on la note 37 fois sur 51 cas (74 p. 100), 40 p. 100 pour Daukšys. Elle est 29 fois bilatérale et 8 fois unilatérale, le plus souvent à prédominance droite. C'est l'exophtalmie qui donne à ces malades une certaine similitude d'expression qualifiée de « facies de batracien ». Le degré de l'exophtalmie est parfois énorme; il permet de voir dans les mouvements extrêmes les insertions des muscles droits externes et même l'équateur du globe oculaire. La luxation spontanée ou accidentelle des globes oculaires a été rapportée (Vampré, Alberti). La protrusion oculaire s'accompagne d'abaissement du globe et de l'axe oculaire et d'élargissement de la fente palpébrale. L'exophtalmie peut augmenter lorsque le sujet baisse la tête ou lorsqu'on comprime une large lacune frontale voisine (Bazy et Malgras). L'exophtalmie est dans une certaine mesure réductible. On ne note qu'exceptionnellement des troubles de la motilité oculaire intrinsèque et extrinsèque. Aussi le caractère primordial qu'à notre avis on n'a pas mis en évidence, c'est le *contraste entre l'importance de l'exophtalmie et la conservation complète de la motilité oculaire*. Notons cependant qu'on a parfois constaté du strabisme, de l'hippus, du nystagmus. Quand la prédominance unilatérale de l'exophtalmie est très marquée, on note de la diplopie. L'acuité visuelle est parfois abaissée. Dans ces cas, les lésions du fond d'œil sont quasi constantes, soit stase papillaire avec dilatation veineuse et augmentation de la tension rétinienne, bientôt suivies d'œdème papillaire, enfin d'atrophie optique consécutive ayant pour corollaire la perte de la vision. Parfois on constate une simple pâleur de la papille ou de petites taches xanthomateuses dans la région de la macula.

3° LES SYMPTÔMES INFUNDIBULO-TUBÉRIENS ET HYPOPHYSAIRES.

Parmi ces symptômes, deux sont fréquents : le *diabète insipide* se rencontre 39 fois sur 52 (75 p. 100), 38 p. 100 pour Dauksys, le *retard de croissance* 26 fois sur 52 (50 p. 100). Plus rarement, on trouve le *syndrome adiposo-génital* (3 fois sur 52, 9 p. 100). Exceptionnellement enfin, l'*acromégalie* coexistant avec un diabète sucré (Gigon), le *syndrome de Simmonds* (Hoschtetter et Veit), ont été notés. Ces différents syndromes dont la symptomatologie reste classique peuvent être isolés ou associés. La narcolepsie, la cataplexie, l'hémianopsie bitemporale, n'ont jamais été signalées. Nous avons vu, d'autre part, les lésions radiologiques fréquentes, mais non constantes (26 fois sur 39) de la selle turcique. Nous verrons que ces syndromes hypophysaires ou infundibulo-tubériens s'accompagnent assez souvent de légers troubles de la glyco-régulation.

a) LE DIABÈTE INSIPIDE. — La polyurie atteint parfois des chiffres considérables : 16 litres en 24 heures (Barco), 20 litres (Melli I), 25 litres (Vampré). L'enfant urine les 170/100 de son poids (Kay). Les mictions peuvent être normales mais très rapprochées ou importantes et d'une fréquence normale. Dans ce dernier cas, la capacité vésicale peut être considérable. L'urine est pâle et d'une densité très abaissée (1.001-1.003). Les constituants normaux, très dilués, s'y retrouvent en quantité normale dans les 24 heures. La polydipsie est parallèle. La sensation de soif souvent angoissante est étanchée parfois par les liquides les plus inattendus (pétrole, urines, potions médicamenteuses, etc.), qui sont parfaitement tolérés. L'élimination aqueuse est très régulière et se fait sous la forme d'une courbe d'isurie (Lesné). Dans le cas de Merritt et Paige, le diabète insipide coexiste avec des œdèmes étendus des membres inférieurs et de l'ascite. Les extraits post-hypophysaires réduisent remarquablement la polyurie. Dans le cas de Lesné, la prise nasale de 2 cen-

tigrammes de post-hypophyse entraîne une réduction brutale de la diurèse (de 3 litres à 750 cm³) avec œdèmes généralisés, ascite, hydrothorax. Par contre, les ponctions lombaires, même répétées, n'ont aucune action favorable. Pour apprécier justement les résultats thérapeutiques, il faut se rappeler le cas de Tate où le diabète insipide était intermittent.

b) LE RETARD DE LA CROISSANCE. — Il est variable dans son expression, allant du simple retard de croissance à l'infantilisme et au nanisme. Il manque naturellement d'une façon constante quand la maladie débute après l'âge de 20 ans. Si on ne considère que les sujets jeunes, il est très fréquent (25 fois sur 35, soit 71 p. 100). Le tableau de l'infantilisme hypophysaire reste classique : retard pondéral et statural, développement harmonieux du squelette avec retard d'ossification des épiphyses et des points d'ossification secondaires, infantilisme génital (Melli), absence ou retard d'apparition des caractères sexuels secondaires, retard du développement intellectuel.

II. — *Symptômes accessoires.*

1° SIGNES CUTANÉO-MUQUEUX.

Les manifestations les plus typiques sont le *xanthome* et le *xanthélasma*, ce dernier siégeant à l'angle interne de la paupière supérieure. Les xanthomes sont fréquemment cités (Chester, Dreyfus, Hermann, etc.); leur siège, variable, affecte surtout la face ou la racine des membres. Dans le cas de Davidson, leur infection produit une fistule anale. S'ils siègent aux plis de flexion (aines, aisselles), ils peuvent s'ulcérer (Hermann). L'*eczéma séborrhéique* est fréquemment noté. Il siège au cuir chevelu et à la face antérieure du thorax et présente tous les caractères habituels (Rietschel, Bernutz, Boisserie-Lacroix, Lichty).

Enfin, on note des symptômes sans caractères précis : sécheresse ou pigmentation de la peau, prurit. Herman consi-

tate des xanthomes vulvaires. Dans notre premier cas, la muqueuse linguale présentait des lésions très semblables à celle de la glossite marginale exfoliatrice. Les lésions ont disparu, mais la muqueuse est restée décapillée. Les gencives sont souvent fongueuses et saignotantes, mais ce symptôme paraît consécutif à l'ébranlement dentaire et à l'infection des xanthomes péri-alvéolaires.

2° SIGNES PSYCHIQUES ET NEUROLOGIQUES.

Ils peuvent résulter de lésions spécifiques xanthomateuses ou non spécifiques (hémorragie ventriculaire dans le cas de Tarentelli).

Il convient de classer ces diverses manifestations en lésions centrales et lésions périphériques.

Les *lésions centrales* sont diffuses ou systématisées en foyers.

Parmi les *atteintes diffuses*, on note des manifestations médullaires paraparétiques du type sclérose en plaques ou sclérose combinée (Chester), allant jusqu'à la quadriplégie, quelquefois terminée par un syndrome bulbaire; des manifestations cérébelleuses ou cérébello-labyrinthiques avec terminaison bulbaire (Chester, Kugel-Davidson); enfin des manifestations pyramidales isolées (hyperéflexie, contracture, Babinski bilatéral) peuvent être rapportées à des lésions corticales (Hochstetter-Veit). L'hémianopsie homonyme droite avec Babinski droit est citée par Terrien. Parmi les manifestations psychiques, les unes sont sous la dépendance de l'infantilisme hypophysaire, les autres se traduisent par des troubles du caractère (irritabilité, crises de colère), associées parfois à des troubles de la mémoire et du jugement. Quand l'atteinte est importante, elle conduit le malade à la démence et au gâtisme.

Plus intéressantes sont les *lésions systématisées en foyers*. Elles sont à prédominance bulbo-protubérantielles ou cérébelleuses. Elles s'accompagnent fréquemment d'un syndrome

d'hypertension intracrânienne, comme dans le cas de Chiari, et donnent le tableau typique d'une tumeur cérébrale.

Le syndrome d'hypertension intracrânienne peut être isolé et constitué par de la céphalée, des vomissements à type cérébral, de la stase papillaire bilatérale, de la distension des sutures et de l'hydrocéphalie. On constate une hypertension liquidienne au manomètre de Claude (65 et 95 dans les 2 cas de Melli), mais jamais de dissociation albumino-cytologique. Le liquide céphalo-rachidien normal à tous égards contient dans un de nos cas une faible dose de cholestérol (7 mg. pour 1.000). Les réactions de l'or et du benjoin colloïdal y sont constamment négatives. Ce syndrome d'hypertension intracrânienne s'accompagne de crises d'épilepsie (Boisserie-Lacroix, Hochtetter et Veit), d'hyperéflexie tendineuse diffuse et parfois de signe de Babinski bilatéral.

A côté de ces formes hypertensives et tumorales, on note des *paralysies périphériques* dues à la compression des nerfs par la prolifération ou l'infiltration xanthomateuse. Nous avons noté les douleurs radiculaires dues aux lésions vertébrales. Mais les nerfs crâniens, lors de leur traversée de la base du crâne, sont fréquemment lésés. On note des névralgies trijumellaires avec paralysie de la mastication, des paralysies faciales périphériques (Kugel-Davidson, Marinesco), du glosso-pharygien (Marinesco, Nordmann), de l'hypoglosse (Vampré), du spinal, se traduisant par leur symptômes caractéristiques. Mais le plus souvent ces paralysies sont associées et successives, constituant des syndromes de Vermet (cas de Nordmann), de Villaret (cas de Marinesco), strictement limités à l'étage postérieur de la base du crâne.

Parfois, l'étage moyen y participe par l'atteinte du trijumeau (Chester), du moteur oculaire externe (Vlavianos). Ces formes paralytiques peuvent, dit Oberhoff, simuler une tumeur de l'angle ponto-cérébelleux.

En dehors des altérations du fond d'œil et des cataractes (Van Bogaert), la baisse de l'acuité visuelle avec rétrécissement concentrique du champ visuel par atteinte préchiasma-

tique du nerf optique se retrouve le cas de Kugel-Davidson.

La surdité peut être due au rétrécissement du conduit auditif interne par éburnation ou xanthomatose du rocher. La VIII^e paire peut être comprimée au niveau de l'angle ponto-cérébelleux. Enfin, le labyrinthe et le limaçon peuvent être lésés directement (Hoefler). La surdité peut entraîner de la mutité (Lesné).

Ces atteintes nerveuses ont été bien étudiées dans 16 cas environ. *La diversité déconcertante de la symptomatologie résulte du polymorphisme de lésions toujours diffuses et multiples pouvant toucher de façon directe ou indirecte tous les éléments du névraxe, de ses enveloppes méningées et osseuses et des nerfs qui les traversent. Ces lésions multiples et disparates s'associent, rendant très délicat le diagnostic de localisation et l'interprétation des symptômes. Aussi, la classification que nous proposons est-elle plus didactique que clinique.* Ce qu'il convient de retenir, c'est la prédominance de l'atteinte de la région hypophysaire, des cinq derniers nerfs crâniens, de la région bulbo-protubérantielle et des hémisphères cérébelleux par une infiltration diffuse ou une production tumorale xanthomateuse au niveau de l'étage postérieur ou moyen de la base du crâne.

3° SIGNES DIGESTIFS. — L'appétit est longtemps bien conservé, on a noté même de la boulimie. Il n'y a pas de dégoût des graisses. Par contre, nos malades étaient friands de farinoux, de sucre et de fruits. On note dans un cas des douleurs appendiculaires (Bazy et Malgras), par contre Marinesco signale un xanthome appendiculaire sans histoire clinique. Dans le cas de Chester, on note des crises de coliques hépatiques. Chez nos malades, l'exploration radiologique de la vésicule avant et après ingestion de tétraïode n'a rien révélé de pathologique. On note un ictère par rétention dû à la compression du pédicule hépatique par un xanthome et s'accompagnant de cirrhose biliaire (Griffith). Le foie est très souvent notablement hypertrophié dans sa totalité. Il y a rarement des signes fonctionnels ou biologiques d'insuffi-

sance hépatique. La diarrhée ou la constipation sont parfois symptomatiques d'infiltrations xanthomateuses des parois intestinales (plaques de Peyer dans le cas de Rössle). L'ascite est signalée par Merrill et Paige et Lichty.

4° SIGNES PULMONAIRES

L'infiltration œdémateuse ou xanthomateuse du larynx peut donner une voix grave; dans le syndrome adiposogénital, la voix est aiguë. Plus fréquemment, on note des images radiologiques de sclérose pulmonaire périhilaire avec adénopathies trachéo-bronchiques et plus rarement des infiltrations nodulaires xanthomateuses disséminées, évoquant la bacillose pulmonaire. Dans l'observation III, de Melli, on note un épanchement pleural à cholestérine.

5° SIGNES CARDIO-VASCULAIRES ET HÉMATOLOGIQUES.

Malgré l'atteinte anatomique sous forme de plaques athéromateuses fréquentes au niveau de l'aorte, plus rares au niveau des artères et des orifices valvulaires, seul Chester signale l'athérome généralisé et la mort par insuffisance cardiaque.

L'infiltration xanthomateuse des organes présidant à l'hématose et à la lymphopoïèse est fréquente.

Les adénopathies cervicales, axillaires, trachéo-bronchiques, sont notées (6 fois sur 59 cas). Les ganglions périphériques sont mous, mobiles, indolents. La rate est souvent hypertrophiée (7 sur 59 cas) à une période terminale. Cette splénomégalie, parfois palpable, est modérée et n'atteint jamais les dimensions énormes qu'on lui trouve dans les maladies de Gaucher et de Niemann-Pick. L'atteinte amygdalienne est notée (Marinesco).

A une période avancée de la maladie, on constate de l'anémie isochrome, hypoplasique, soit isolée, soit associée à un syndrome hémorragipare et à du purpura avec thrombopénie (Mérill). Pincherlé et, après lui, Dreyfus et Mlle Esser ont

observé dans le sang périphérique des cellules géantes histiocytaïres de 20 à 55 μ de diamètre, à protoplasma basophile vacuolaire et spumeux. Guglielmo, Pincherlé et Pick prétendent qu'on peut les différencier des cellules sanguines comparables, trouvées dans les maladies de Gaucher (Guglielmo) et de Niemann-Pick (Esser).

Le myélogramme a été pratiqué dans nos 2 cas. Il a permis de constater dans l'un une proportion de 7 p. 100 d'histiocytes, dont 4 p. 100 étaient pourvus d'enclaves réfringentes probablement lipoïdiques; dans l'autre, cette proportion est portée à 18 p. 100. Quelques histiocytes sont vacuolaires, à protoplasma bleu ardoisé ou rouge orangé; 3 p. 100 d'entre eux sont en mitose. On peut donc affirmer une certaine activité du tissu réticulo-endothélial de la moelle osseuse (Prof. Sabrazès).

Enfin, exceptionnellement, on a pu noter une atteinte rénale discrète (Lesné), caractérisée par une élévation de l'azotémie, de la constante d'Ambard et une diminution de l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine. Par contre, la constatation de corps biréfringents après centrifugation des urines n'est pas rare (Lesné, Servantie).

Signalons encore dans 4 cas la présence d'infiltrations tendineuses (van Bogaert, Mac Worter et C. Weeks, Krogius, Harbitz).

6° SIGNES GÉNÉRAUX.

L'asthénie, et surtout l'amaigrissement, vont de pair avec l'aggravation de la maladie. Il est curieux de constater la fonte du tissu cellulaire sous-cutané contrastant avec le stockage xanthomateux massif dans les parties les plus variées de l'organisme. On note la présence d'une fièvre irrégulière à 38-39 degrés en dehors de toute complication suppurative (Bernutz, Ceelen).

Cependant, fréquemment, la maladie est compatible avec un bon état général.

III. — *Examens spéciaux.*

Pour éviter certaines redites, nous nous proposons de faire un exposé complet des explorations chimiques lors de l'étude des divers métabolismes, de même que, lors de l'exposé pathogénique, nous traiterons l'étude de l'exploration fonctionnelle des glandes endocrines, du système vago-sympathique, du système réticulo-endothélial et des fonctions hépatiques.

Aucune de ces épreuves n'a, du point de vue du diagnostic clinique, d'importance notable. Seul *l'examen histologique* et *histo-chimique* de prélèvements biopsiques ou de ponction de xanthomes apporte dans les cas litigieux des preuves irréfutables. Les images histologiques caractéristiques seront étudiées au chapitre d'anatomie pathologique et *l'étude chimique des xanthomes* lors de l'exposé du métabolisme des lipides. Dans de rares cas, la biopsie et surtout la ponction peuvent donner des mécomptes. Dans le cas de Layani, une première biopsie montra que la lacune était comblée de tissus fibreux, mais une seconde biopsie prouva le caractère xanthomateux des lésions.

De cet ensemble symptomatologique touffu, il convient d'extraire les principaux traits cliniques de la forme commune. Un jeune enfant est le plus souvent amené parce que l'attention de ses parents a été attirée par l'apparition d'un *diabète insipide*, de *tuméfactions* ou *lacunes crâniennes* ou d'une *exophtalmie*. En présence d'un ou plusieurs de ces symptômes primordiaux, on recherche les autres, et en particulier le *retard de croissance*, qui est parfois discret. On fait alors pratiquer une radiographie du squelette, qui met en évidence un *processus ostéo-porotique*, surtout *crânien*. Dans d'autres cas, la radiographie du crâne imposée par la constatation d'un diabète insipide ou d'un syndrome adiposogénital, redresse l'erreur de diagnostic, et on trouve alors, par une palpation attentive du crâne, les perforations crâniennes qui ont pu passer inaperçues à un premier examen clinique. Cette *tétrade très fréquente impose le diagnostic de maladie de Schüller-Christian*.

CHAPITRE V

FORMES CLINIQUES

Le grand nombre des symptômes, la variété de leurs combinaisons et de leur évolution entraîne la multiplicité de formes cliniques aux aspects différents.

Nous envisagerons successivement les différentes formes atypiques causées par l'absence d'un symptôme cardinal, par la présence d'un symptôme anormal, enfin et surtout le groupe des formes monosymptomatiques.

1. -- *Formes atypiques par absence d'un symptôme cardinal.*

Dans leur appréciation, il faut tenir compte de la durée de la période d'observation, souvent trop courte pour pouvoir constater un retard de croissance; de la rapidité d'évolution, certains symptômes arrivant tardivement et successivement; enfin, du fait que chaque symptôme évolue pour son propre compte et qu'il peut avoir disparu quand un autre apparaît. Dans ce dernier cas, un bon interrogatoire peut mettre à l'abri de cette cause d'erreur. Ces réserves faites, on distingue, depuis Moreau, quatre grandes formes :

a) FORMES ATYPIQUES PAR ABSENCE DE LACUNES CRANIENNES. — (Cas de Vampré; 3 cas sur 17 dans la statistique de Geschickter et Coopland; 16 cas sur 20 dans la statistique de Habib.) Ces cas incitent à penser que lorsqu'on soupçonne un syndrome de Schüller-Christian, il ne faut pas éliminer cette hypothèse sur la simple constatation d'une radiographie normale du crâne, mais qu'il convient d'explorer radiologiquement tout le squelette. Dans les cas de Vampré, de Layani,

le crâne avait été lésé antérieurement, mais était actuellement guéri.

Il arrive même que les lacunes osseuses puissent manquer complètement. Les lésions xanthomateuses osseuses sont pourtant retrouvées à l'autopsie (Ighenti). Elles procèdent d'une infiltration médullaire diffuse, histologique, comme dans le cas de Van Bogaert. Dans ce cas, la trame osseuse était plus lâche et il y avait une légère décalcification homogène (crâne, rachis, fémur).

b) FORMES ATYPIQUES PAR ABSENCE D'EXOPHTALMIE. — Dans les cas de Cignolini et de Sosman, l'exophtalmie reste absente après douze à quinze ans d'évolution. Elle était absente 19 fois sur 20 dans la statistique d'Habib.

c) FORMES ATYPIQUES PAR ABSENCE DE DIABÈTE INSIPIDE. — Le diabète insipide manque 13 fois sur un total de 52 cas. Le retard de croissance n'est noté que dans les formes infantiles. Même dans ces cas, il manque 10 fois sur 35. Plus rarement on note l'absence complète de tout signe hypophysaire clinique, 6 fois sur 52 cas. Malgré l'absence de signes hypophysaires, il y avait 4 fois sur 6 altération radiologique de la selle turcique. Marinesco, van Bogaert et Rowland notent d'ailleurs l'absence de lésions hypophysaires ou infundibulo-tubériennes.

d) AUTRES FORMES ATYPIQUES. — On a signalé l'association de xanthomes cutanés avec un diabète insipide (Spillmann et Watrin, Hermann, Tate), d'une xanthomatose rétropéritonéale avec exophtalmie (Dietrich).

II. — *Formes atypiques* *par présence d'un symptôme anormal ou rare.*

Le syndrome adiposogénital, l'acromégalie, le syndrome de Simmonds, l'ascite, l'ictère par rétention, l'hydronéphrose, l'épanchement pleural à cholestérine, l'hypertension intracrânienne, l'apparition de complications telles que frac-

tures spontanées, suppurations lacunaires, entraînent la constitution de types cliniques très variés.

Leendorf, Layani, ont décrit une forme douloureuse.

III. — *Formes monosymptomatiques.*

Nous verrons que tous les auteurs n'admettent pas ces formes anormales dans le cadre de la maladie de Schüller-Christian.

Nous décrivons des formes osseuses, des formes nerveuses, des formes cutanées.

a) FORMES MONOSYMPATOMATIQUES OSSEUSES. — On peut constater des lacunes crâniennes isolées. Dans ce cas, le diagnostic doit s'appuyer sur la biopsie. On en connaît 7 cas (Globig, Schotte, Sparrow, Fettner, Sosman, Haguenau et Lantier, Lelong et Bosquet).

Les autres formes de xanthomatose osseuse ont été bien étudiées par Habib, qui en a réuni 20 cas. Cette maladie prédomine chez l'adulte, elle est fréquemment douloureuse ou débute par des fractures spontanées. On trouve fréquemment un traumatisme à l'origine de la maladie. 13 fois sur 20 la lacune ostéoporotique est unique. Sur les 7 autres cas où l'on constate des lésions multiples, le crâne est touché 4 fois, le fémur est touché 14 fois sur 20 cas. On retrouve 5 fois l'association aux xanthomes cutanés, 2 fois le retard de croissance, 1 fois l'exophtalmie et la splénomégalie. Le diabète insipide n'est jamais noté. Le diagnostic n'en est fait que par la radiographie complétée par la biopsie d'une lacune osseuse. Les lésions histologiques sont les mêmes dans le xanthome osseux et la maladie de Schüller-Christian. On peut donc considérer la xanthomatose osseuse comme une forme dégradée de la dysostose hypophysaire.

b) FORMES NERVEUSES. — Il convient de distinguer les atteintes nerveuses au cours d'une maladie de Schüller-Christian typique, des formes de xanthomatose nerveuse pure.

Dans les premières, nous avons trouvé des formes périphé-

riques frappant surtout les derniers nerfs crâniens, des formes médullaires rappelant la symptomatologie des scléroses combinées de la moelle, des formes tumorales siégeant en général dans la fosse cérébelleuse (sous-tentorielles, ponto-cérébelleuses ou latéro-bulbaires), des formes bulbo-protubérantielles, des formes cérébelleuses, enfin des formes hypertensives pures, dont notre cas I est un exemple typique. Notons que les formes tumorales et hypertensives sont mieux tolérées que les formes infiltrantes. La multiplicité et l'étendue des lacunes, la déhiscence des sutures, sont autant de facteurs palliatifs mais modérateurs de l'hypertension intracrânienne.

Dans la seconde catégorie, nous trouvons la forme cérébro-tendineuse isolée récemment par van Bogaert, Scherer et Epstein.

Cette forme est caractérisée accessoirement par une cataracte juvénile bilatérale, radiaire ou zonulaire, du xanthélasma bilatéral, des xanthomes tendineux, des troubles trophiques cutanés, des signes endocriniens avec hypogénitalisme et asthénie du type addisonien, des signes osseux constitués par une ostéoporose discrète et diffuse avec décalcification homogène et cyphoscoliose, enfin et surtout des

signes neurologiques qui dominent le tableau clinique. L'évolution progressive de ces signes se fait en une trentaine d'an-

De l'enfance à l'adolescence, on note un arrêt du développement mental. Pendant l'adolescence se constitue un syndrome ataxo-cérébello-spasmodique suivi d'amyotrophies diffuses avec ou sans myoclonies. On note des troubles de la sensibilité profonde, thermique et stéréognosique. Enfin survient une troisième période bulbaire avec paralysie labio-glosso-laryngée et crises cardio-respiratoires.

Van Bogaert a décrit deux cas de ce type, dont l'un avec nécropsie. On trouva des dépôts cholestériniques xanthomateux diffus ou en amas compacts situés surtout dans le cervelet et la région bulbo-protubérantielle. Ces malades étaient

cousins au premier degré. Dans cette même famille, on note une paralysie agitante, une épileptique et une myxœdémateuse chez les parents, des deux malades. Ceci fait supposer que la xanthomatose cérébro-tendineuse se développe sur un terrain constitutionnel particulier. Par contre, van Bogaert mentionne l'absence d'exophtalmie, de lacunes crâniennes et de diabète insipide. L'image chimique sanguine est absolument normale.

c) FORMES CUTANÉES. — On ne discute plus la possibilité d'association de xanthomes de xanthélasma et même d'eczéma séborrhéique avec la maladie de Schüller-Christian. Mais on n'admet pas les formes cutanées pures. Henschen est le seul à soutenir cette opinion. Il va jusqu'à décrire des lésions qui n'ont certainement aucun rapport avec la maladie qui nous intéresse. Il cite la peau sèche, parcheminée et rugueuse, la peau mince et atrophique avec éruption de prurigo, des lésions des phanères, etc.

Certes, on voit l'association de xanthomes cutanés et de diabète insipide sans lésions osseuses. Si nous ne pensons pas que la constatation d'un xanthome cutané soit suffisante pour porter le diagnostic de syndrome de Schüller-Christian, elle doit cependant inciter à faire un examen radiologique complet du squelette. Chester, faisant l'autopsie complète de deux sujets atteints de xanthomes cutanés, de lithiase biliaire et d'athérome aortique, trouve des foyers de xanthomatose osseuse.

Nous étudierons plus complètement ces faits lors de la classification des dyslipidoses.

IV. — *Formes évolutives.*

On distingue des formes aiguës et des formes chroniques. Parmi ces dernières, on note des formes progressives, des formes régressives et des formes à rechutes. Leur étude, de même que celle des formes suivant l'âge, sera faite au chapitre de l'évolution.

CHAPITRE VI

EVOLUTION

I. — *Mode de début.*

Dans plus de la moitié des cas, la maladie débute avant l'âge de 6 ans et, dans les trois quarts des cas, avant 12 ans. Par contre, les xanthomatoses osseuses pures débutent électivement à l'âge adulte.

Le début de la maladie est insidieux et passe souvent inaperçu. C'est la constatation du diabète insipide, de l'exophtalmie ou de perforations crâniennes qui effrayent les parents ou le malade et provoquent l'examen médical un an, deux ans, parfois neuf ans après le début. Mais la maladie peut débiter par un des nombreux symptômes accessoires signalés précédemment, et l'on conçoit que le diagnostic peut errer en présence d'une forme viscérale, ganglionnaire, cutanée, osseuse pure ou en présence d'une complication telle qu'une luxation ou une fracture spontanée. Mais le plus souvent la maladie se complète en une ou plusieurs années, parfois même en quelques mois. L'ordre d'apparition des symptômes varie presque à l'infini. La coexistence des symptômes fondamentaux n'est pas obligatoire, chaque symptôme pouvant évoluer pour son propre compte dans un sens favorable ou défavorable.

II. — *Période d'état.*

L'évolution de la dysostose hypophysaire est très variable, et sa gravité est diversement appréciée.

Le siège des xanthomes influe sur la marche de la mala-

die. Les localisations osseuses ou cutanées sont indéfiniment tolérées. Par contre, les formes viscérales sont redoutables. Les formes nerveuses, surtout les formes dégénératives à infiltration diffuse et les formes tumorales avec hypertension intracrânienne, sont très graves. Après elles, signalons les formes pulmonaires, qui entraînent de l'insuffisance cardiaque droite et certaines localisations exceptionnelles de xanthomes comprimant le pédicule hépatique ou envahissant le bassinet.

L'évolution est variable suivant l'âge. Les formes de l'enfant ne sont pas plus graves que celles de l'adulte. Sur 16 cas mortels, on note 5 enfants âgés de moins de 6 ans, 3 enfants âgés de moins de 12 ans et 8 malades âgés de 13 à 69 ans. Mais c'est la rapidité d'évolution qui est plus marquée chez l'enfant. La durée d'évolution moyenne de la maladie dans la première catégorie a été de un an et huit mois; dans la deuxième catégorie, de quatre ans et deux mois; enfin, chez l'adulte, elle est de huit ans. Les formes du jeune enfant sont plus rapidement évolutives, mais non plus fréquemment mortelles.

Il existe des formes malignes évoluant en quelques mois (quatre mois dans le cas de Hand). Mais on voit des formes à évolution lente, dont la durée atteint vingt ans (Merrill), vingt-trois ans (Snapper), trente ans (Layani), trente-deux ans (Terrien). Entre ces extrêmes, tous les intermédiaires peuvent se voir. Ces formes prolongées évoluent par poussées. Leur évolution est entrecoupée d'épisodes plus ou moins bruyants. Mais elles connaissent des rémissions prolongées. Dans le cas de Layani, cet « intervalle libre » a été de trente ans. Ces rémissions ne sont sans doute qu'apparentes, et leur étude est mal connue. Nous pensons que, dans ces cas, seuls des examens radiologiques complets faits en série dans cette période intercalaire peuvent faire apprécier l'extinction ou la progression à bas bruit du processus de désintégration osseuse. Nous faisons surtout allusion aux formes mono-

symptomatiques osseuses. Il ne fait pas de doute que ces formes prolongées entrecoupées de longues rémissions sont plus fréquentes depuis l'avènement du traitement radiothérapique.

On conçoit combien il est difficile en pareil cas de juger d'une guérison définitive. Des cas de guérison spontanée ou post-radiothérapique ont cependant été signalés. Moreau en signale 9 sur un total de 32 cas. Cinq cas ont guéri spontanément (Cignolini, Bianchi, Lyon et Marum, Schüller II, Denzer). Ces guérisons ne se sont pas démenties pendant six ans (Bianchi), cinq ans (Denzer), douze ans (Christian), vingt ans (Lyon et Marum). La radiothérapie comme la chirurgie n'ont d'ailleurs donné, la plupart du temps, que des guérisons locales ou incomplètes, rarement totales. Dans nombre d'observations de xanthomatose osseuse, le malade a été perdu de vue. La récurrence s'est faite *in situ* trois fois de suite en dix-neuf ans chez le malade de Fürst.

Ces exemples montrent combien il faut être prudent pour parler de guérison dans la maladie de Schüller-Christian.

Sur une statistique de 66 cas, on note 16 morts, soit 24 p. 100 de mortalité, répartie ainsi : 20 p. 100 chez les sujets de moins de 6 ans, 23 p. 100 de 6 à 12 ans, 27 p. 100 de 13 à 64 ans. Mais si, au lieu d'interpréter ces résultats brutalement, on considère le temps pendant lequel ont été suivis les malades encore en évolution, on voit que, sur 50 survivants, 11 ont été observés moins d'un an; 21, moins de deux ans; 32, moins de cinq ans. Les 18 cas restants concernent des malades qui n'ont pas été revus. Mais on ne peut aucunement juger guéris les 32 malades qui ont été observés moins de cinq ans ! Il en découle que la mortalité est très probablement supérieure aux chiffres indiqués plus haut.

L'évolution peut être émaillée de complications de nature et de gravité variables.

III. — *Complications.*

Elles peuvent être mécaniques ou infectieuses.

a) COMPLICATIONS MÉCANIQUES. — Elles résultent de l'accroissement désordonné et excessif d'un xanthome.

Fractures spontanées. — Elles sont surtout signalées dans la xanthomatose osseuse pure (3 fois sur 20), mais on a pu les voir dans un syndrome de Schüller-Christian typique (cas de Barco, de Melli). Elles peuvent être uniques (4 fois sur 6) ou multiples (3 fractures dans les cas de Snapper et Parisel et de Snapper et Posthuma). Sur un total de 16 fractures, 10 intéressent le col du fémur, 4 l'humérus, 1 le petit doigt. Elles se produisent spontanément ou après un traumatisme minime. La malade de Snapper se fracture le col du fémur en se retournant dans son lit. La consolidation se fait suivant les cas en bonne position ou en position vicieuse, mais toujours dans les délais normaux. Elle peut être récidivante : la malade de Snapper se fit cinq fractures aux deux fémurs. Il semble bien que cette complication soit plus rare que ne l'avance Habib. Geschickter et Coopland, sur une série de 17 cas de xanthomatoses osseuses, ne la signalent pas. Ces fractures modifient considérablement l'image radiologique. En effet, le périoste habituellement indifférent au processus de désintégration sous-jacent est très souvent épaissi.

Luxations spontanées. — Signalée par Thompson et par nous-même, cette complication atteint l'articulation coxo-fémorale. Elle paraît facilitée par le processus d'ostéoporose de la tête fémorale et du sourcil cotyloïdien. Dans notre cas, elle fut correctement réduite, et la radiographie montre que l'envahissement de l'interligne articulaire est compatible avec un bon résultat fonctionnel. Il convient de différencier ces luxations des ascensions articulaires coxo-fémorales dues à la plicature ou à l'effondrement de l'os iliaque (Moreau).

Complications viscérales. — Au premier chef, on doit noter les complications oculaires. Celles-ci résultent de l'accroissement anormal d'un xanthome rétro-oculaire. La luxation spontanée ou provoquée souvent récidivante du globe oculaire est le plus souvent sans dommages (Vampré). Elle est facilement réduite. Le degré de protrusion énorme de l'œil entraîne fréquemment des conjonctivites, et, dans le cas de Merrill et Paige, on note la perforation de la cornée et la fonte purulente de l'œil.

A titre exceptionnel, on cite des compressions du pédicule hépatique avec ictère par rétention (Griffith) ou d'un uretère avec hydronéphrose. La fibro-xanthomatose pulmonaire entraîne à la longue l'insuffisance cardiaque droite. Dans l'observation II, de Melli, une maladie mitrale associée à des lésions pulmonaires fibro-xanthomateuses se complique d'œdème aigu du poumon.

Quand le système osseux est profondément touché, on peut voir se réaliser le tableau terminal d'une insuffisance médullaire totale avec syndrome hémorragipare, associé ou non à un syndrome agranulocytaire (Merrill), à une anémie secondaire aux hémorragies ou à une anémie aplastique (Lichty).

b) COMPLICATIONS INFECTIEUSES :

Suppurations xanthomateuses. — Cette suppuration peut intéresser les xanthomes osseux (Melli, Lesné, Arnaud et Pagès, Boissérie-Lacroix). Dans notre cas, cette infection est indiscutablement secondaire, le cuir chevelu étant parfaitement sain. Il peut en résulter une méningite purulente par contiguïté, surtout si le xanthome perfore la dure-mère. C'est ce qui fut réalisé dans le cas de Lesné, qui rapporte l'infection d'un xanthome mastoïdien par une otite moyenne. Dans le cas d'Arnaud et Pagès, le tableau réalisé fut celui d'une ostéomyélite aiguë diaphysaire du fémur et le diagnostic de dysostose hypophysaire ne fut porté que neuf mois plus tard. Une intervention précoce avec exérèse du foyer

xanthomateux coupe court aux phénomènes infectieux (Arnaud et Pagès, Boissérie-Lacroix). Une simple incision est, la plupart du temps, insuffisante. Quand les xanthomes sont le siège de frottements répétés (face interne des cuisses, aisselles), la peau qui les recouvre peut s'ulcérer et le xanthome suppure (cas d'Hermann).

Complications infectieuses pulmonaires. — La broncho-pneumonie terminale est fréquente.

Santoro note un cas de tuberculisation pulmonaire avec pneumothorax spontané et bacilloscopie positive compliquant une maladie de Schüller-Christian.

Complications infectieuses générales. — L'endocardite à marche lente, des septicémies souvent terminales, ont été notées. L'association avec une aortite syphilitique a été notée une fois (Mac Worther et Weeks).

IV. — *Terminaison.*

La mort survient dans au moins un quart des cas au bout d'une durée d'évolution variable de quatre mois à treize ans. Cette durée moyenne est plus courte chez l'enfant (deux à quatre ans) que chez l'adulte (cinq à dix ans). La mort survient par cachexie progressive hâtée par une complication infectieuse, cardiaque ou bulbaire terminale. Elle est plus fréquente dans les formes viscérales et nerveuses.

CHAPITRE VII

PRONOSTIC

Ce que nous avons dit précédemment nous dispense de longues considérations. Le pronostic est lié avant tout à la forme clinique envisagée, redoutable dans les formes viscérales et nerveuses, compatible, au contraire, avec une guérison, ou tout au moins une évolution très prolongée dans les formes osseuses pures, les formes de l'adulte et quelques formes communes. La fin peut être hâtée par la survenance de complications parfois imprévisibles et souvent fatales. Cette éventualité incite à des conclusions pronostiques réservées. Cependant, la précocité et la régularité du traitement radiothérapique constituent des éléments favorables.

Le pronostic fondamental doit être encore plus réservé. Le retard de croissance, associé aux localisations cérébrales, font souvent de ces enfants presque sourds et presque aveugles, des débiles mentaux, des sourds et muets, et même des idiots. Les fractures répétées peuvent diminuer encore leur activité. Heureusement, ces éventualités, pour être sombres, ne sont pas irrémédiables, et la maladie de Schüller-Christian est souvent compatible avec une activité et un développement normaux.

CHAPITRE VIII

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Nous décrirons les lésions macroscopiques, puis les lésions microscopiques.

I. — *Les lésions macroscopiques.*

Nous avons rassemblé 43 observations avec nécropsie. Il s'y adjoint les résultats de nombreuses biopsies de xanthomes faites dans un début diagnostique ou au cours d'une exérèse.

Il n'est guère d'organe, guère de tissu, qui ne soit épargné. Cette constatation est évidente dans la remarquable observation de Merritt et Paige.

Les lésions osseuses sont toujours macroscopiques. Elles ne manquent jamais. On les constate encore sous forme d'altérations diffuses et discrètes dans le cas atypique de van Bogaert. Elles touchent surtout les os plats et la région diaphyso-épiphysaire des os longs. Les lacunes crâniennes caractéristiques sont perforantes, cupuliformes ou intertabulaires. Leurs bords sont le plus souvent réguliers, ovalaires et taillés à pic. Dans notre observation II, la grande lacune occipitale explorée lors de la biopsie avait des bords déchiquetés hérissés de spicules osseuses. L'infiltration xanthomateuse déborde largement les limites de la lacune. En général, le périoste est sain, refoulé et décollé par la masse xanthomateuse. L'éburnation osseuse constatée radiologiquement n'a, par contre, jamais été mentionnée dans les descriptions anatomiques. La voûte, criblée de perforations, est comme « mitée » par le processus xanthomateux. Elle est

ramollie et décalcifiée, et on peut parfois la couper facilement aux ciseaux. Les masses xanthomateuses ont une couleur variable (brun amadou, jaune beurre, mastic) dépendant vraisemblablement de leur teneur en cholestérol. Elles sont lobulées et irrégulières, et la curette les détache très facilement des parois lacunaires. Nous insistons sur l'extrême facilité des biopsies au niveau des lacunes crâniennes. Il faut cependant savoir que, dans des cas exceptionnels, le xanthome peut perforer le périoste, être adhérent à la dure-mère et même traverser cette dernière (Lesné).

Le maximum des lésions de la base siège en général au niveau de la selle turcique et des portions osseuses avoisinantes (partie interne des petites ailes du sphénoïde, pointe des rochers, apophyse basilaire). Le plancher de la selle turcique peut être aminci, parfois effondré, la masse xanthomateuse pénétrant dans le sinus sphénoïdal. Les clinoides postérieures, plus rarement les clinoides antérieures, sont mitées, abrasées ou refoulées. L'orbite est le siège de masses xanthomateuses comprimant le nerf optique et les vaisseaux et refoulant en avant le globe oculaire. Le processus xanthomateux est plus diffus, plus interstitiel dans les lésions de la base que dans celles de la voûte.

La dure-mère, la faux du cerveau, la tente du cervelet, donnent des proliférations xanthomateuses en nappes ou en volumineux amas, dont le siège électif est la région de l'angle ponto-cérébelleux.

Nous n'insistons pas sur l'aspect des autres lésions osseuses. La corticale de l'os est en général respectée. Une coupe longitudinale peut cependant révéler la présence de xanthomes dans un os non déformé et apparemment sain (Chester). Les lacunes peuvent être comblées par un tissu grisâtre de fibrose (Layani, Snapper). Il s'agit sans doute du reliquat cicatriciel d'un xanthome guéri. Enfin, l'os peut être décalcifié, spongieux, d'une couleur rouge orangé. L'examen histologique révèle alors une infiltration spumeuse diffuse. Chiari mentionne l'irruption intra-articulaire de xanthomes

osseux. Les xanthomes tendineux siègent en général sur les gros tendons (tendon d'Achille). Les muscles peuvent être le siège d'un processus d'infiltration spumeuse diffuse à prédominance périvasculaire (Chiari).

Le cerveau, le cervelet, la région bulbo-protubérantielle, sont parfois comprimés par des masses xanthomateuses osseuses et dures. Cependant, l'infiltration du cerveau et du cervelet par des amas cristallins est notée par van Bogaert. Dans ce cas, la surface de la coupe était légèrement rugueuse comme du papier émeri. On peut voir encore la dilatation des ventricules latéraux (Chiari, Hand). Enfin, Tarentelli cite une hémorragie des parois du 4^e ventricule. Cette lésion ne présente aucun rapport avec la xanthomatose. Les nerfs crâniens peuvent être infiltrés ou comprimés par la masse xanthomateuse au cours de leur trajet endo ou intracrânien (Marinesco).

L'hypophyse et la région infundibulo-tubérienne sont presque constamment infiltrées ou comprimées par le processus xanthomateux. Sur 13 nécropsies, elle ne manque que dans les cas de van Bogaert, de Marinesco et de Tarentelli. Sur les 10 cas de lésions de la région hypophysaire, 3 fois l'infundibulum et la tige pituitaire sont lésés, 4 fois la glande est comprimée, 1 fois il y a combinaison de ces deux lésions, et enfin 2 fois l'hypophyse est infiltrée en totalité.

Les autres glandes sont exceptionnellement touchées. La surrénale est une fois hypoplastique, deux fois hyperplasique, une fois xanthomateuse. Le pancréas est le plus souvent normal, de même que la thyroïde, les parathyroïdes, l'ovaire, les testicules.

Les poumons sont le siège d'une fibrose intense avec emphysème compensateur. Dans deux cas, ces lésions sont associées à des lésions xanthomateuses nodulaires sous-pleurales et même l'infiltration œdémateuse ou xanthomateuse des parois des bronches et de la trachée. On a cité la présence de nodules sous-épicaux, de l'infiltration athéromateuse des valvules mitrales (Hochstetter), aortiques (Lichty);

et des parois aortiques avec calcification secondaire (Chester, Tarentelli, van Bogaert). Les lésions artérielles sont d'autant plus remarquables qu'on les constate également chez les enfants (cas de Hochstetter, de Lesné). Chez un malade âgé de 11 mois, Lichty constate de l'athérome généralisé.

Le foie est souvent hypertrophié, parfois truffé de nodules xanthomateux. Il est atteint de dégénérescence ou de surcharge graisseuse, et, dans un cas, de cirrhose biliaire. Le hile hépatique était comprimé dans le cas de Griffith. Le plus souvent, la vésicule est trouvée saine. Dans un cas de Chester, elle contient des calculs. On signale encore la congestion du rein, la compression de l'uretère avec hydronéphrose (Kyrklund), la prolifération de masses xanthomateuses intrapyéliquies (Hand, Hochstetter, Chiari).

Le tube digestif est exceptionnellement touché. Marinesco signale des xanthomes du cæcum et de l'appendice, et Rössle des infiltrations xanthomateuses, des plaques de Peyer. Les ganglions sont assez souvent hyperplasiés, avec parfois des xanthomes sous-capsulaires. La rate présente des infiltrats diffus ou des nodules xanthomateux, de même le thymus (Merritt et Paige), l'amygdale (Marinesco, Herzenberg). Enfin, nous avons signalé la fréquence et la nature des altérations cutanéomuqueuses.

II. — *Les lésions microscopiques.*

Nous décrirons la lésion fondamentale, puis nous indiquerons les différents aspects qu'elle peut revêtir au niveau de chaque organe.

1° LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES FONDAMENTALES.

Les lésions histologiques sont, dans une certaine mesure, fonction de l'intensité du dépôt lipidique, qui va de l'essaimage en très fines gouttelettes à l'amas cristallinien mas-

sif. Il convient de décrire plusieurs stades d'évolution des lésions xanthomateuses.

a) L'INFILTRATION LIPIDIQUE ISOLÉE. — Quand le dépôt lipidique est minime et poussiéreux, les altérations des cellules nobles de l'organe et de son tissu réticulo-endothélial sont le plus souvent nulles (ganglion de notre observation II, imbibition scharlachophile de la myéline dans le cas de van Bogaert). Très rarement on note des cristaux isolés intracellulaires. L'infiltration poussiéreuse est souvent intracellulaire. Ces faits ont une grande importance pathogénique.

b) LE NODULE XANTHOMATEUX SPUMEUX. — Si le dépôt est plus intense, il se fait en gouttelettes intra et extracellulaires, et il se trouve phagocyté par l'élément histologique fondamental et constant : la *cellule spumeuse*. Celle-ci se trouve partout où il y a coexistence de tissu réticulo-endothélial et d'infiltrats lipidiques. Ceci explique qu'elle se trouve abondamment dans les formations lymphoïdes, la rate, le foie, la moelle osseuse et les gaines adventicielles des vaisseaux.

La cellule spumeuse est ronde, ovale ou polyédrique, d'un diamètre moyen de 20 à 30 μ . Le protoplasma est très clair, faiblement azurophile et homogène lorsque la lipophagie est minime. Mais, au fur et à mesure de sa surcharge en graisses, le protoplasma devient aréolé, puis spumeux et finement réticulé. Il devient alors acidophile. Le noyau, dense, arrondi, bien coloré, est la plupart du temps excentrique. A l'état frais, leur protoplasma est granuleux et bourré de gouttelettes graisseuses biréfringentes. Après traitement par le xylol ou par les réactifs d'inclusion à la paraffine, elles sont écumeuses et vacuolaires et tranchent en clair sur le fond plus sombre des cellules du tissu noble adjacent. Après fixation au formol et sur les coupes obtenues par congélation, leur contenu lipoïdique se colore électivement par les réactifs des graisses. On trouve conjointement dans leur cytoplasme des grains ou cristaux d'hémosidérine.

Les cellules spumeuses s'agglomèrent en amas parfois com-

pacts. Dans leur intervalle, se placent des dépôts lipidiques destinés à être phagocytés. Autour de ce nodule xanthomateux, on note souvent une forte infiltration lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire. A ces cellules s'adjoignent parfois des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Cet amas polymorphocellulaire est appelé *xantho-granulome* par les auteurs américains.

c) LE NODULE XANTHOMATEUX CRISTALLIN. — A un degré plus avancé, le dépôt cholestérinique est cristallin. Il y a de vastes cristaux en tablettes, ou plus fréquemment en fuseau, dont l'agglomération massive forme autant de failles losangiques mutilant le tissu avoisinant. Ils sont contenus par de vastes *cellules géantes plurinucléées*. Celles-ci sont formées par la fusion synplasmatisque des cellules spumeuses pressées les unes contre les autres. Leur diamètre est énorme et varie de 50 à 80 μ . Leur protoplasme réticulaire a les mêmes affinités tinctoriales que celle des cellules spumeuses. Les noyaux, ronds, denses et homogènes, sont au nombre de 5 à 25 dans une de nos préparations.

Ils sont complètement refoulés en couronne ou en croissant vers la périphérie, où ils se touchent presque. La forme générale de cette cellule multinucléée est arrondie, ovale ou triangulaire. Elles peuvent phagocyter des cristaux, mais le plus souvent elles ne font que les entourer. Le nodule xanthomateux se complète en seconde zone par de gros amas de cellules spumeuses colmatant le barrage formé par les cellules géantes. L'afflux lymphoplasmodaire constitue une troisième zone remplacée dans les nodules évolués par une gangue de formations fibreuses.

d) STADE CICATRICIEL DU NODULE XANTHOMATEUX. — Et cependant le nodule xanthomateux guérit en évoluant vers la sclérose. Herzenberg, Snapper, Layani, l'ont constaté. Dans la biopsie de Layani, la cavité médullaire était remplie de tissu conjonctif à fibrilles grêles et à cellules multinucléées ressemblant plutôt à des ostéoblastes qu'à des myéloplaxes.

Les travées osseuses étaient relativement épaissies, en voie de remaniement et parsemées de grains calcaires très nombreux. On ne voyait nulle part de cellules xanthomateuses. En somme, on constatait chez cette malade, pourtant atteinte de xanthomatose osseuse prouvée par une biopsie ultérieure, une image de médullite fibreuse banale siégeant dans une lacune qui avait dû être comblée autrefois par du tissu xanthomateux. De nombreux auteurs indiquent une réaction conjonctive intense autour du foyer xanthomateux. Sherer dit que le stroma réagit proportionnellement à l'importance du dépôt. Mais il faut chercher la preuve histologique indiscutable de cette transformation fibreuse dans l'observation de xanthomes tubéreux multiples de Pollitzer et Wile. A côté de lésions xanthomateuses typiques, ces auteurs décrivent des lésions conjonctives réactionnelles engainant le xanthome, enfin des lésions fibromateuses contenant en leur centre de rares cellules spumeuses.

Ces lésions élémentaires décrites, il convient d'étudier dans quelle mesure elles peuvent varier.

Marinesco constate dans un xanthome de l'exobase que le tissu lymphoïde domine largement le processus xanthomateux. On voit, dit-il, des granules lipoidiques dans des cellules d'aspect lymphoïde. Celles-ci forment de véritables couronnes lymphoïdes, des trainées lymphocytaires entourant les faisceaux et les fascicules des nerfs qui apparaissent complètement dégénérés. Il note tous les intermédiaires de la cellule lymphoïde à la cellule spumeuse. De même, dans les ganglions, il décrit un processus assez particulier : « D'autre part, nous assistons probablement à une hyperplasie du tissu fibroblastique local avec infiltration graisseuse et à une hypertrophie de la cellule fibroblastique. Celle-ci, tant à la périphérie qu'à l'intérieur du tissu granulomateux, subit un gonflement de plus en plus marqué au fur et à mesure qu'elle se charge de produits soudanophiles. Elle arrive à perdre même ses prolongements, s'arrondit et devient une cellule spumeuse libre. »

Donc, pour Marinesco, la cellule lymphoïde comme la cellule fibroblastique jouiraient de la possibilité de se transformer en éléments spumeux.

Pour la plupart des auteurs, en effet, la cellule spumeuse émane directement du système réticulo-endothélial. Sa transformation morphologique se fait sur place. On trouve d'ailleurs, côte à côte, tous les termes de passage entre une cellule histiocytaire typique et la cellule spumeuse. Schultz est le seul à faire remarquer que la plupart de ces cellules sont libres. Arrivant par voie sanguine, elles s'emboliserait dans les capillaires de nombreux organes et, de là, migreraient dans le parenchyme avoisinant les vaisseaux. Pincherlé a décrit dans le sang une cellule monocytaire de 20 à 55 μ de diamètre à protoplasme très clair, basophile et réticulé, à enclaves lipidiques et à noyau rond périphérique. Il semble donc bien que les éléments mobiles et fixes du tissu réticulo-endothélial participent à cette lipophagie.

Plus curieuses encore sont les lésions relevées par van Bogaert dans divers points du système nerveux.

Dans le cordon de Goll, au niveau de la moelle lombaire, on note des dépôts lipoidiques cristalliniens non entourés de cellules spumeuses.

Il note, lorsque la démyélinisation est nette, une réaction macrogliale ou microgliale de remplacement. La macroglie constituée par de gros fuseaux denses et enchevêtrés prend l'aspect d'une névroglie « engraisée ».

L'organisation des foyers xanthélasmateux n'est pas partout identique.

Le premier type est constitué par des « corps granuleux » formés de cellules neurogliales « engraisées » et parfois fusionnées en synplasmés gliaux.

Le deuxième est formé par les classiques manchons périvasculaires xanthélasmateux.

Enfin, le troisième est constitué par des dépôts cristalliniens. Ceux-ci sont rarement isolés au sein du tissu nerveux, plus souvent ils sont entourés d'un conglomerat cellu-

laire formé de cellules géantes plurinucléées, de cellules spumeuses, de cellules neurogliales « engraissées » et accessoirement entourés d'un barrage lymphocytaire périphérique.

Lui aussi pense que toutes ces cellules sont mobiles, sauf celles de la névroglie. Il faut tenir compte, à notre avis, de la possibilité d'une origine locale des cellules spumeuses formées aux dépens des gaines adventicielles des vaisseaux.

On voit que la phagocytose des lipides se fait par des cellules très différentes, suivant le tissu ou l'organe envisagé. L'organisme adapte le plus souvent les cellules de soutien à un but phagocytaire et fait parfois appel à des éléments macrophagiques libres et extravasés.

La cellule spumeuse serait donc l'aboutissant pathologique de cellules très diverses dont la nature réticulo-endothéliale, pour être très fréquente, ne serait pas absolument constante. Ce fait nouveau nous paraît être un argument important au point de vue pathogénique. Il convient de noter le caractère très fréquemment périvasculaire des lésions fondamentales initiales.

2° LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES DES DIFFÉRENTS ORGANES.

Nous allons étudier les variations des lésions fondamentales suivant l'organe considéré. Chaque organe présente des lésions xanthomateuses spécifiques et des lésions d'accompagnement non spécifiques. En dehors du tissu osseux, aucune de ces deux sortes de lésions n'est constante.

Les lésions osseuses évoluent en quatre stades :

1. Dans l'os on note un élargissement des canaux de Havers coexistant avec la présence de cellules spumeuses alignées le long des vaisseaux. Dans les os de la voûte, l'érosion peut partir du périoste ou de la dure-mère.

2. La résorption osseuse s'accélère sous l'influence des ostéoclastes. Les cellules spumeuses se fusionnent en cellules géantes. Il s'y adjoint, au niveau de la zone d'accrois-

sement, des infiltrats de lymphocytes, de plasmocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Cette bordure d'accroissement a été rarement bien étudiée.

3. Puis les formations fibroblastiques dominant et étouffent les amas spumeux centraux. La lacune est bientôt comblée de tissu fibreux et fermée par un opercule qui remplace l'os complètement disparu. A la périphérie de cet opercule, persiste une bande annulaire de tissu cellulaire actif (Thompson). Dans nos cas, l'opercule fibreux n'avait pas encore remplacé le xanthome, mais lui constituait au niveau de la voûte une double limitante interne et externe. Dans notre second cas, nous voyons que le xanthome de couleur brun rouge est fortement remanié par un processus fibro-vasculaire. Dans le premier cas, le xanthome était jaune beurre, riche en cholestérine, et sa description restait celle du stade 2.

Mais la bordure osseuse périphérique, macroscopiquement peu altérée, est déjà envahie par le processus xanthomateux, qui progresse en tache d'huile. Les lésions xanthomateuses actives se trouvent surtout au niveau de la zone d'accroissement. La biopsie doit donc comporter avec le xanthome un fragment osseux marginal.

4. Nous ne savons rien du mode de réparation osseuse des lacunes et du processus ostéo-condensant qui signe cliniquement l'arrêt ou la guérison du processus évolutif local.

Au niveau de la dure-mère, des tendons, des articulations, le processus xanthomateux ne présente aucune particularité intéressante.

Dans le cas de Chiari, le muscle est infiltré par des cellules spumeuses, interfasciculaires, suivant les axes vasculaires. Les cellules conjonctives et les cellules du pérимыsium sont remplies d'amas cristallins, alors que la fibre saine conserve sa striation normale.

L'hypophyse peut être engainée, comprimée ou infiltrée par le processus xanthomateux dans les deux premiers cas, elle peut être histologiquement intacte en dehors du tuber

cinereum, presque toujours infiltré. Chez le malade de Hochstetter, l'antéhypophyse ne présentait plus de cellules chromophiles, et il y avait une sclérose intense du lobe postérieur infiltré de petites cellules épithéliales aplaties. Ce malade présentait une cachexie hypophysaire typique. Toutes ses glandes endocrines, surtout les testicules, étaient atrophiées. L'infiltration diffuse ou en amas de cellules spumeuses dans le parenchyme glandulaire est notée par Griffith et Herzenberg. Par contre, le lobe postérieur est fréquemment lésé par une infiltration spumeuse typique (Thompson, Chiari) ou fibroxanthomateuse (Griffith). La tige est engainée par un xanthome dans le cas de Kyrland. Par contre, van Bogaert, Marinesco, Rowland, constatent l'intégrité histologique de l'hypophyse.

La corticale surrénale est deux fois hyperplasiée, une fois atrophique et une fois infiltrée de cristaux de cholestérine. Deux fois la thyroïde est légèrement xanthomateuse. Le testicule présente une atrophie fibreuse avec infiltration xanthocristalline et hyperplasie adénomateuse des cellules de Leydig (Chiari). Dans ce même cas, on mentionne une sclérose pancréatique. Les parathyroïdes et l'ovaire ne sont pas lésés.

Le poumon présente des lésions fibroxantiques, fibreuses et emphysémateuses. Le cœur est infiltré de graisse (Herzenberg). Le rein est parfois congestif; Herzenberg note de l'infiltration lipidique diffuse des tubes contournés, des anses de Henlé et des canalicules collecteurs.

Les lésions histologiques du foie ne sont pas constantes. Sur 12 examens microscopiques, le foie est normal dans 4 cas. Sur 8 cas, on trouve 3 fois des cellules de Küppfer hyperplasiées et surchargées de lipoïdes; 2 fois de la dégénérescence graisseuse périportale et centrolobulaire; 2 fois de la surcharge graisseuse simple des cellules hépatiques sans altération du noyau; 2 fois une cirrhose périportale plus ou moins intense avec néoformation de canalicules biliaires; une fois des lésions nodulaires xanthomateuses, et enfin une fois de la congestion passive chronique. Chiari est le seul à

mentionner une infiltration glycogénique et grasseuse très marquée contrastant avec la longue durée de la maladie. Il serait intéressant de savoir pour les autres cas s'il s'agit de surcharge grasseuse simple ou de dégénérescence grasseuse. Quoi qu'il en soit, ces faits intéressants constituent des lésions assez semblables à celles que l'on trouve dans les polycories.

La rate est lésée 7 fois sur 15 cas. L'infiltration diffuse avec fines enclaves grasses cytoplasmiques est citée 2 fois; les nodules xanthomateux, 4 fois; l'atrophie de la pulpe blanche, 1 fois.

Le thymus présente dans quelques rares cas de l'infiltration spumeuse avec dégénérescence des corpuscules de Hassal.

Les lésions ganglionnaires sont citées 5 fois : dans 2 cas, sous forme de dépôts cristallins, dans 2 cas, sous l'aspect d'infiltration spumeuse simple, et, dans 1 cas, sous l'apparence d'infiltration lipoïdique discrète et diffuse. Notre biopsie ganglionnaire se rapproche de ce dernier aspect.

Nous sommes seuls, avec Herzenberg, Tarentelli et Lichty, à avoir examiné les lésions cutanées en dehors du xanthome. Dans notre cas, le fragment cutané prélevé présentait des modifications du type eczéma séborrhéique. L'épiderme, aminci par places, desquamait dans sa couche cornée, et la couche granuleuse était conservée. La couche superficielle du derme présentait un infiltrat lympho-plasmocytaire, mais on n'a pas vu de cellules xanthomateuses (Prof. Sabrazès). Lichty constate des lésions analogues. Herzenberg trouve des infiltrats spumeux sous-épidermiques. Par endroits, ces infiltrats intéressent toute l'épaisseur de l'épiderme et atteignent sa surface, où ils sont simplement recouverts par des dépôts parakératosiques. Tarentelli note un épiderme aminci et atrophique avec un stratum cornéum épaissi. La pigmentation est riche, mais inégale. Dans le derme et la couche superficielle de l'hypoderme, on note des infiltrats spumeux et giganto-cellulaires à disposition périvasculaire. Les glan-

des sudoripares et sébacées sont normales. Ces trois cas montrent qu'il peut exister tous les degrés dans l'altération spumeuse de la peau.

Les lésions du système nerveux sont très particulières et ont été remarquablement étudiées par van Bogaert et Sherer.

Les cas anatomo-pathologiques connus sont au nombre de 8. Nous laisserons de côté les hémorragies interstitielles des cas de Marinesco et Tarentelli. Elles sont peut-être dues aux lésions capillaires dont l'endothélium est extrêmement proliféré. Les lésions décrites par Herzenberg ne sont pas caractéristiques. « Les cellules de l'écorce cérébrale sont tuméfiées, arrondies, leurs contours sont corrodés, leur protoplasme est ratatiné et leurs noyaux sont picnotiques. » Chester note la dégénérescence des voies pyramidales au niveau de la moelle. Davidson remarque de nombreux foyers de démyélinisation bourrés de corps granuleux. L'atteinte des axones coexiste avec une réaction macrogliale engraisée. Les lésions prédominent au niveau du pédoncule cérébral et du cervelet.

Dans le cas de Heine, on retrouve le même aspect de foyers de sclérose à prédominance cérébelleuse et bulbaire. En plus de la gliose fibrillaire dense, on voit des infiltrats périvasculaires de lymphocytes et de polynucléaires, des bandes aréolaires de sclérose et des corps granuleux sidérophiles à la limite du foyer. Heine conclut à des foyers d'encéphalite sclérosante, pour lui consécutifs à des infiltrations xanthomateuses anciennes. Van Bogaert s'élève contre cette interprétation hâtive mais logique. Le cas de Chiari est bien plus caractéristique. On voit de nombreux foyers de la grosseur d'une noisette, disséminés dans la substance blanche du cervelet et du pont. Ces foyers jaunâtres sont constitués par des cellules spumeuses et giganto-cellulaires multinucléées. L'organisation lymphocytaire et gliale périfocale passe à l'arrière-plan. On trouve de la neuroglie « engraisée » et aussi des dépôts cristalliniens intracellulaires.

Van Bogaert trouve d'énormes foyers cristalliniens symé-

triques dans le cervelet, des cristaux isolés dans la moelle lombaire et le centre ovale. Des infiltrats spumeux et giganto-cellulaires à prédominance périvasculaire accompagnent ces dépôts parfois énormes. Des infiltrats lymphocytaires, une grosse réaction de neuroglie engraisée, parfois isolée, accompagnent ces dépôts. Il note dans la moelle la présence de corps granuleux scharlachophiles constitués par l'affinité tinctoriale particulière de certains segments des gaines myéliniques tuméfiées. Ces lésions s'accompagnent de destruction plus ou moins complète des noyaux dentelés, des noyaux du toit, des noyaux emboliforme et globoïde et des olives bulbaires. Il en résulte des lésions dégénératives secondaires des faisceaux pyramidaux croisés, des faisceaux de Goll, des faisceaux olivo-cérébelleux, des pédoncules supérieurs, moyens, et des parties postéro-inférieures de la capsule blanche interne. L'infiltration spumeuse du cortex est minime. De plus, il y a une dégénérescence partielle du nerf optique droit probablement consécutive à un infiltrat xanthélasmatoux important autour de la gaine du nerf. Marinesco note lui aussi des corps granuleux et des foyers myéliniques scharlachophiles.

En résumé, nous voyons que ces lésions sont diverses dans les cas de van Bogaert et Chiari, d'une part; dans ceux de Chester, Heine et Davidson, d'autre part. Van Bogaert individualise nettement sa maladie à cause du degré marqué de la xanthomatose cérébrale, contrastant avec une atteinte osseuse minime.

D'autres points font rattacher sa maladie au syndrome de Schüller-Christian : la présence de xanthomes tendineux, de xanthélasma. Le cas de Chiari, typique à tous égards, ne fait-il pas la transition entre un syndrome de Schüller-Christian et la forme cérébro-tendineuse de van Bogaert et Sherer ?

Sans pouvoir apporter de preuve, nous pensons que les dégénérescences cordonales, les foyers de sclérose signalés par Heine, Davidson, Chester, sont le reliquat de foyers

xanthomateux éteints. Scherer constate, par contre, que d'autres dégénérescences nerveuses, libérant secondairement des mélanges de lipides, peuvent présenter des infiltrations spumeuses. Celles-ci se trouvent dans les foyers malaciques, la sclérose en plaques, la myélose funiculaire, les dégénérescences cordonales secondaires et essentielles. Il ne choisit pas entre la stéatose dégénérative ou la stéatose d'infiltration, il pense seulement que l'on est en présence des deux processus variables avec la région considérée.

Pour Scherer, la lésion évolue en trois phases : imbibition lipoïdique diffuse, reprise des lipides par les cellules xanthomateuses, et enfin précipitation cristalline. Il est permis de penser que la sclérose macro et microgliale peut, dans certains cas, constituer le processus de guérison du xanthome.

CHAPITRE IX

ETUDE BIOCHIMIQUE

L'étude biochimique des dépôts tissulaires et des divers métabolismes a été rarement envisagée et pratiquée. Nous allons donner les quelques résultats d'analyses chimiques pratiquées au niveau des xanthomes, puis nous envisagerons les troubles du métabolisme des lipides, des glucides, des protides et des diverses substances minérales à la lumière de nos connaissances physiologiques et de nos moyens d'exploration.

I. — *Etude chimique des dépôts tissulaires.*

Dans la maladie de Schüller-Christian, les inclusions de la cellule xanthélasmatique et les dépôts qui l'avoisinent sont formés d'un mélange de lipides, parmi lesquels prédominent nettement des éthers d'acides gras du cholestérol. On trouve aussi du cholestérol libre, des graisses neutres et des éthers du glycérol.

A l'état frais, sur coupes à congélation, ou sur le suc de ponction d'un xanthome (Lesné), on voit au microscope polariseur des corpuscules biréfringents. Cette croix de polarisation est due à l'anisotropie des éthers d'acides gras du cholestérol. Parfois, le champ microscopique est très lumineux. Par chauffage modéré, la biréfringence disparaît partiellement, et reparait entièrement après refroidissement. Les gouttelettes sont moins biréfringentes que les cristaux (Chiari).

L'affinité spécifique des différents lipides vis-à-vis des

colorants employés en histologie pour la détection des graisses est diversement appréciée. Par l'*acide osmique*,⁸ le cholestérol et ses éthers se colorent en bistre, les graisses neutres et les éthers du glycérol en noir. Le *Soudan-III* colore le cholestérol et ses éthers en rouge brun ou rouge orangé; les acides gras, en jaune; les graisses neutres, en rouge écarlate; les lécithines et les éthers du glycérol, en rouge. Les lécithines, après fixation au Ciaccio, se colorent en jaune ou rouge orangé par le Soudan-III. Avec le *Scharlach*, le cholestérol et ses éthers se colorent en rouge franc. Le *sulfate de bleu de Nil* ne colore pas le cholestérol et ses éthers; les acides gras sont colorés en violet ou bleu violet et les graisses d'une teinte variant du violet au rouge franc. Les triglycérides non saturés sont colorés en rose. Les savons et l'acide oléique prennent la coloration. Avec le réactif de *Lorraine-Smith-Diétrich*, le cholestérol et leurs éthers restent incolores; les acides gras, incolores ou gris bleu pâle; les graisses neutres, bleu noir foncé. Le mélange cérébroside, acides gras et triglycérides, prendraient la coloration pour Kauffmann et Lehmann. Le *Ciaccio-Soudan-III* colore les cérébrosides et les lécithines, mais non la sphingomyéline. Ajoutons que le diagnostic histo-chimique du cholestérol et de ses éthers peut être facilité par la *réaction de Liebermann* sur coupes et la constatation de leur grande solubilité dans le xylol et le chloroforme (Tarentelli, Habib).

Banders, van Bogaert, Chevrel et Cormier attribuent une certaine valeur diagnostique à l'ensemble de ces diverses colorations, à condition que les gouttelettes lipidiques soient assez grosses et la fixation courte. Mais la couleur même de ces lipides varie avec le fixateur (Ciaccio, formol) qui en dissout une certaine partie d'après Epstein. Suivant leur composition, les mélanges intra-cellulaires se colorent différemment, et ceci pour des prélèvements portant en des points différents chez le même sujet. Hueck pense que la méthode histo-chimique ne renseigne guère sur la nature des lipides rencontrés.

En résumé, l'examen microscopique par la présence de cristaux naviculaires biréfringents prenant très fortement le Soudan-III indique la forte prédominance du cholestérol et de ses éthers, qui ne se colorent pas par le sulfate de bleu de Nil et le Smith-Diétrich.

Devant la carence relative de ces méthodes d'investigation, quelques auteurs se sont adressés à l'analyse chimique directe des tissus.

Ces recherches ont porté sur les analyses de xanthomes tendineux, durs, médullaires, crâniens et enfin cutanés.

On admet que, dans une espèce donnée, chaque tissu, sauf le muscle a une teneur quasi constante en cholestérol et un rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acide gras}}$ constant (Blanchetière).

Dans les xanthomes associés ou non à la maladie de Schüller-Christian, les taux de cholestérol trouvés sont extrêmement variables. Il est vrai que certains résultats (comme les nôtres) sont exprimés par rapport à 100 grammes de substance humide; d'autres par rapport à 100 grammes de substance sèche. Ceci fait varier le résultat du simple au quintuple dans les protocoles d'Epstein. Cette réserve faite, les chiffres trouvés varient de 0 g. 20 p. 100 (D^r Servantie) à 34 grammes p. 100 (Tarentelli). Trois résultats sont inférieurs à 5 grammes, 1 est compris entre 5 et 10 grammes, 3 entre 16 et 34 grammes. Ces variations énormes se voient dans le taux en cholestérol des kystes dermoïdes, qui oscille entre 4,80 p. 100 (Blanchetière) et 27 p. 100 (Kreiss).

Ces taux très divers s'expliquent parfaitement par les stades d'évolution différents des xanthomes. Dans notre observation II, le Docteur Servantie a trouvé 20 centigrammes de cholestérol pour 100 grammes de substance humide. Le xanthome était consistant, rouge brun, et histologiquement dominé par la fibrose; les cellules spumeuses et géantes n'étaient pas très nombreuses, et l'infiltration par le Soudan-III ou le bleu de Nil était très modérée, en très fines gouttelettes. Dans notre observation I, au contraire, le Doc-

leur Servantie a trouvé 4 g. 80 de cholestérol pour 100 grammes de substance humide. Or, le xanthome était mou, jaune beurre, histologiquement constitué presque entièrement par des cellules géantes, des cellules spumeuses bouleversées par d'énormes amas de cristaux cholestériniques.

Le Docteur Servantie, que nous remercions de son extrême obligeance, n'a pu pousser plus loin l'étude chimique des xanthomes en raison de la faible quantité de tissu soumis à son examen.

D'autres auteurs, plus heureusement servis par les circonstances, ont pu pousser plus loin leurs investigations.

Le xanthome destiné à l'examen chimique ne doit pas être fixé au formol, car, d'après Epstein, une notable quantité de cholestérol s'y dissout. Au contraire, Carlos, Grau et Oliva estiment que le formol ne nuit pas à la bonne marche des analyses, à condition que la dessiccation dans le vide soit prolongée de vingt à trente jours. On peut donc, par précaution, ne pas fixer le tissu et l'analyser immédiatement, ou le conserver dans l'eau distillée après l'avoir pesé (Servantie). Le tissu est haché, desséché à l'étuve à 37°, pulvérisé, puis desséché dans le vide et enfin dans un dessiccateur à chlorure de calcium jusqu'à poids constant. On pèse 5 à 10 grammes d'un échantillon homogène et on l'extrait dans un appareil de Soxhlet avec de l'éther redistillé. Puis, on fait jusqu'à épuisement une extraction à l'alcool chaud dans un appareil de Kumawa-Sato. Les extraits étherés et alcooliques sont évaporés séparément et pesés. On peut alors, après redissolution dans un mélange d'éther et de chloroforme, faire de différents dosages. Par la méthode de Windaus-Fax, on dose la cholestérine; de Fraenkel, les phosphatides; de Kjeldahl ou de Pregl, l'azote; de Schaumann-Neumann ou de Flatter, le phosphore.

D'autres parties de la solution éthéro-chloroformique de l'extrait alcoolique sont évaporées et reprises par l'alcool absolu chaud. 100 cm³ de cette solution alcoolique sont additionnés de 30 cm³ de solution aqueuse saturée à froid de

bichlorure de mercure. Il se produit un léger précipité albumineux dû aux acides gras et aux phosphatides. On filtre après repos de vingt-quatre heures. On perfore le filtre et on entraîne le précipité par l'alcool absolu. On chauffe à 40 degrés au bain-marie et on traite par un courant d'hydrogène sulfuré qui précipite le mercure. On filtre à chaud et on lave le précipité de sulfure de mercure à l'alcool absolu bouillant. Le filtrat alcoolique est concentré au bain-marie. Par refroidissement, il précipite des sphéro-cristaux de kérasine qui se transforment, après dessiccation, en une substance cornée qui donne une réaction de Mölich positive et qui présente un point de fusion de 175 à 180 degrés (corrigé suivant la table de Rimbach). Cette substance soluble à froid dans la pyridine est lévogyre et, par hydrolyse, donne de l'acide kérasinique, de la sphingosine et du galactose (Carlos, Grau et Oliva).

Cette technique compliquée permet l'étude complète d'un fragment de xanthome et surtout l'analyse des dépôts pathologiques d'autres lipidoses telles que la maladie de Gaucher et de Niemann-Pick.

Si nous comparons les deux analyses que Tarentelli a faites dans les xanthomes cutanés et méningés de son malade à celles obtenues par Krauss et Barth et Epstein-Chiari (II) dans des xanthomes osseux, à celles obtenues par Epstein et Chiari (I) dans un xanthome dural, à celles obtenues par Epstein et Scherer dans un xanthome tendineux, nous avons, pour la plupart des substances analysées, des résultats très différents dans ces 5 cas de maladie de Schüller-Christian.

Le cholestérol total varie de 3 à 34 grammes pour 100 grammes de matière sèche, le cholestérol libre de 1 g. 65 à 8 grammes, le cholestérol éthérifié de 0,38 à 26 grammes. Le

rapport $\frac{\text{cholestérol libre}}{\text{cholestérol éthérifié}}$ oscille entre 2,34 et 90,87 p. 100.

Il est vrai que ce chiffre de 2,34 ne se trouve que dans l'observation de van Bogaert, Scherer et Epstein, qui, invoquant ce rapport exceptionnellement bas, veulent individualiser chimiquement la forme qu'ils décrivent. En dehors de cette

observation, le chiffre d'éthérification le plus bas est donné par Krauss et Barth avec 44,3 p. 100 et qui se trouve encore inférieur de moitié au chiffre le plus élevé donné par Epstein avec 90,87 p. 100.

La même variabilité est notée dans l'appréciation des phosphatides totaux allant de 6 grammes p. 100 à de simples traces. Les graisses neutres dosées par trois auteurs varient de 5,5 à 10 grammes p. 100. Tarentelli note 10 grammes p. 100 de savons et d'acides gras dans son xanthôme cutané.

Dans les trois observations d'Epstein, la fraction lipidique éthéro-soluble est remarquablement élevée (47,7-36,33-34,68 p. 100); la fraction alcool-soluble bien plus faible (3,7-5,7-8,75 p. 100) et le rapport de ces deux fractions varie de 0,10 à 0,21.

Le cholestérol total varie de 91,5 à 20,68 pour 100 grammes de lipides totaux.

Si nous cherchions dans ces chiffres une expression constante pouvant caractériser les proportions ou les valeurs des différents lipides, nous serions déçus.

Cependant, on est frappé par *l'énorme élévation de la fraction éthéro-soluble par rapport à la fraction alcool-soluble, le rapport fraction alcool-soluble à fraction éthéro-soluble étant constamment inférieur à 0,21*. Ce rapport dans une rate normale est de 1,5 à 3,3. Ce fait est directement lié à *l'importance du dépôt cholestérolique éthéro-soluble*. Notons que les chiffres des phosphatides sont légèrement supérieurs au taux de phosphatides d'une rate normale. Enfin, ni la sphingosine, ni la sphingomyéline n'ont été trouvées.

L'azote total de la fraction alcool-soluble (observation de van Bogaert) est normal (0,54 p. 100), alors que l'azote de la fraction éthéro-soluble est abaissé (0,084 p. 100). Pour le malade de Chiari, les chiffres d'azote de ces deux fractions sont respectivement de 0,092, 0,098 et 0,065. On ne peut tirer aucune conclusion de ces chiffres.

Le taux du phosphore, tant dans la fraction éthéro-soluble qu'alcool-soluble, n'est pas très élevé et oscille de 0,155

à 0.052 p. 100. Ces chiffres sont comparables à ceux qu'on trouve dans une rate normale. *Le taux du phosphore est utile à connaître pour différencier au point de vue chimique les maladies de Gaucher et de Schüller-Christian de la maladie de Niemann-Pick, où le taux du phosphore présente des chiffres environ dix fois plus élevés.*

Dans l'examen des xanthomes cutanés, on retrouve les mêmes incertitudes. Wile, Epstein, Curtis, Gigliani, Midana, indiquent des taux de cholestérol variant de 4,87 à 17,2 pour 100 grammes de lipides totaux.

Dans la peau normale, ce rapport serait de 20 p. 100 pour Wile, Epstein et Curtis; de 13,5 à 25 p. 100 pour Blanchetière et de 50 p. 100 pour la peau du nouveau-né (Sammicandro). Pour Wile, Curtis et Epstein, la peau renferme de 0,30 à 0,43 de cholestérol, et le rapport d'éthérification serait voisin de 66 p. 100. Dans l'eczéma séborrhéique, que l'on voit parfois associé au syndrome de Schüller-Christian, le taux du cholestérol total est doublé (de l'ordre de 0,97) et le rapport d'éthérification est normal.

II. — *Etude du métabolisme des lipides.*

Nous allons étudier tout d'abord le taux et les variations de la cholestérolémie, du cholestérol biliaire et urinaire, puis nous envisagerons les différents tests employés dans les maladies où il y a précipitation cholestérolique. Enfin, nous étudierons les variations des lipides totaux du sang ou de certains de ses composants. Enfin, nous exposerons les différentes épreuves d'hypercholestérolémie et d'hyperlipidémie associées ou non à l'étude des variations de la glycémie.

A. — LA CHOLESTEROLEMIE

Sur 30 observations, la cholestérolémie a été trouvée seulement dans 18 cas supérieure à 2 grammes. C'est dire que *l'hypercholestérolémie n'est pas constante*. Sur 67 dosages,

7 sont supérieurs à 3 grammes; 20 compris entre 2 et 3 grammes; 28, de 1,50 à 2 grammes; 8, de 1 à 1,50; enfin 4 sont inférieurs à 1 gramme. Les chiffres extrêmes sont représentés par Griffith avec 3,97 et Sosmann (III) avec 0,84.

De plus, les valeurs de la cholestérolémie à jeun sont très variables chez certains malades. Dans le cas de Rowland, la cholestérolémie était comprise entre 3,17 et 4,11; dans le cas I de Snapper, de 3,22 à 1,81; dans le cas de Sosmann, de 0,84 à 2,13. Les différences entre les taux de la cholestérolémie à jeun chez un même malade varient de 2,06 (Rowland) à 0,08 (Sosmann, II). La cholestérolémie basale est nettement influencée par le régime alimentaire. Après un jeûne de vingt-quatre heures, le malade III de Sosmann passe de 0,84 à 1,20. La plupart des auteurs pensent qu'une cholestérolémie élevée est l'indice d'une reprise évolutive de la maladie. Ce fait serait particulièrement net dans le cas III de Sosmann où l'on note successivement les chiffres suivants : 0,84 — 1,29 — 0,84 — 2,13 — 1,09. Une diminution de 1,41 (Snapper, II), de 2,06 (Rowland); de 1,29 (Sosmann, III), correspond à une amélioration nette du sujet. Une augmentation de 0,93 (Boisserie-Lacroix), de 0,50 (Van Bogaert), s'accompagne d'aggravation de l'état du malade. Cependant, dans le cas de Rathery, une augmentation de 0,88 correspondait à une amélioration clinique nette. La radiothérapie semble augmenter le taux de la cholestérolémie, comme s'il y avait, sous l'influence des rayons X, une mobilisation des dépôts cholestéroliques.

L'hypercholestérolémie n'est pas constante. Elle peut alterner chez un même malade avec des phases de cholestérolémie normale ou abaissée. Dans la moitié des cas, la cholestérolémie est normale. *Il ne paraît pas y avoir de relations constantes entre l'augmentation de la cholestérolémie et les poussées évolutives. La cholestérolémie n'a donc aucune valeur pronostique dans la maladie de Schüller-Christian; sa valeur diagnostique est médiocre.* Ces constatations correspondent

avec celles qu'ont faites Tixier, de Sèze et Eck dans les maladies où l'on trouve une « précipitation » cholestérolique.

Partant de la constatation d'une nette prédominance dans les dépôts des éthers du cholestérol par rapport au cholestérol libre, la plupart des auteurs ont recherché les taux respectifs de ces deux substances dans le sang.

A l'état normal, on estime que le rapport du cholestérol éthérifié au cholestérol total oscille entre 0,55 et 0,70. Le « pourcentage de l'éthérification » baisserait dans les ictères graves. On attribue au foie cette fonction d'éthérification du cholestérol. Dans 2 cas, ce rapport est inférieur à 0,55; dans 4 cas, il est normal; dans 7 cas, il est compris entre 0,70 et 0,90. Les chiffres extrêmes notés vont de 0,48 (Boisserie-Lacroix, obs. II) à 0,89 (Dreyfus). Chez un même sujet, on le voit varier de 0,53 à 0,77 (Boisserie-Lacroix, obs. II).

Dans le sérum comme au niveau des tissus, le rapport cholestérol éthérifié sur cholestérol total est très variable. Peut-être traduit-il, dans une certaine mesure, la valeur fonctionnelle du foie.

Etude des rapports entre la cholestérolémie et la surcharge cholestérolitique tissulaire.

Pour Rowland, la xanthomatose est une « goutte lipidique ». Le trouble primitif incriminé est l'hypercholestérolémie, qui favorise les précipitations cholestéroliques tissulaires ou réticulo-endothéliales. Si l'hypercholestérolémie est fréquente dans les affections xanthomateuses, elle n'est pas constante et encore moins permanente. L'insuffisance de cette théorie nous a conduit à appliquer dans la maladie de Schüller-Christian des méthodes d'exploration récentes étudiées par de nombreux auteurs dans diverses maladies se manifestant par une surcharge des tissus en cholestérol.

Nous étudierons donc l'intradermo-réaction au cholestérol; la flocloréaction à la cholestérine colloïdale, le rapport du

cholestérol globulaire au cholestérol plasmatique, le rapport de la cholestérolémie avec la protidémie; enfin et surtout le pouvoir cholestérolitique du sérum.

1° L'INTRADERMO-RÉACTION AU CHOLESTÉROL.

La technique employée est celle qui a été préconisée par Loeper et Lemaire. On fait une intradermo-réaction avec 2 à 3 dixièmes de centimètres cubes d'une solution huileuse de cholestérol à 3 ou à 5 p. 100 contrôlée par une injection témoin d'huile d'olive. L'intradermo-réaction a été également pratiquée dans les mêmes conditions avec une solution colloïdale aqueuse de cholestérine, dont nous donnerons plus loin le mode de préparation.

La réaction ne doit être lue qu'au-delà du troisième jour. Si elle est positive, elle doit se traduire alors par une réaction papulo-érythémateuse dont le diamètre ne doit pas être inférieur à 25 millimètres. Elle persisterait alors trois ou quatre jours. On peut noter des réactions positives atypiques tardives apparaissant après une semaine, ou géantes atteignant 40 millimètres de diamètre.

Chez le sujet normal et chez le cobaye, les réactions sont constamment négatives.

Lemaire a constaté des réactions positives dans le xanthome (1 cas), le gérontoxon (1 cas), la lithiase vésiculaire (3 cas), l'athérome artériel (4 cas), le tophus auriculaire (1 cas). Dans ces cas, la cholestérolémie variait de 5,40 à 1,32.

La réaction reste négative dans 3 angiocholécystites et 1 gérontoxon. La cholestérolémie variait de 3,30 à 0,98.

L'intradermo-réaction à la suspension colloïdale de cholestérine donne des résultats superposables. L'auteur conclut que l'intradermo-réaction au cholestérol n'est pas en rapport avec le taux de la cholestérolémie. Une réaction positive traduit la tendance précipitante du cholestérol sanguin. La disparition du cholestérol injecté se ferait par l'intermédiaire d'un afflux de cellules lymphoïdes ou plasmoides.

Nos résultats:

Nous attirons l'attention sur la nécessité de pratiquer l'intradermo-réaction avec une aiguille très fine, une partie de la solution huileuse pouvant s'échapper immédiatement par l'orifice de la piqûre. Il faut également tenir compte des réactions allergiques cutanées individuelles. Pour l'huile cholestérolée à 5 p. 100, il est nécessaire de prendre une solution fraîchement préparée et tiédie au bain-marie. Cette réaction a été à quatre reprises constamment négative pour nos trois cas de maladie de Schüller-Christian, aussi bien avec la solution huileuse qu'avec la solution colloïdale.

Chez 14 enfants de 5 à 15 ans, atteints d'affections diverses, elle a été négative, notamment pour une néphrose lipodidique dont la cholestérolémie était à 3,37. Par contre, elle fut nettement positive chez un petit hérédo-syphilitique dont la cholestérolémie était de 2,41. Négative dans une spléno-pneumonie, elle devint positive après une série de piqûres de chlorhydrate de choline, qui ont déterminé chez ce malade l'apparition d'un xanthome avec une cholestérolémie à 2,13.

Chez 7 malades âgés de 40 à 72 ans et atteints de gérontoxon avec athérome artériel, de gérontoxon avec maladie de Hodgson, d'artérite oblitérante sénile, de diabète, de néphrite chronique, de cancer de la tête du pancréas, de leucémie myéloïde, avec des taux de cholestérolémie variant entre 3,40 et 4,50, l'intradermo-réaction au cholestérol huileux a été constamment négative.

Nous pensons que cette réaction n'a pas de valeur spécifique constante. On peut nous objecter qu'au moment de son emploi, nos malades se trouvaient tous dans une période intercalaire à des phases de poussée précipitante.

2° FLOCCULORÉACTION A LA CHOLESTÉRINE COLLOÏDALE.

Initialement employée par Sachs et Georgi, puis par Ri-beau, cette technique a été mise au point par Decourt. Tous ces auteurs ont montré que si cette réaction était fréquem-

ment positive dans les syphilis évolutives, elle n'était pas rigoureusement spécifique. Elle fut alors utilisée par Lemaire pour mettre en évidence la tendance flocculante du sérum de sujets atteints de diathèse précipitante cholestérolique.

La préparation de cette pseudo-solution aqueuse de cholestérol doit se faire par projection fractionnée de 10 cm³ d'une solution acétonique au 1/10 de cholestérol, tiédie au préalable dans 100 cm³ d'eau bidistillée bouillante. On se débarrasse de l'acétone en excès par chauffage prolongé et on filtre à chaud sur coton, puis sur papier-filtre épais. La solution recueillie ne doit pas être cristalline et titre 1 g. 65 p. 100 de cholestérol. Le matériel et le mode opératoire ne diffèrent pas de ceux employés dans la réaction du benjoin colloïdal. Le sang est recueilli, à jeûn, et le sérum, après centrifugation, doit être clair. Dans ces conditions, Decourt estime que toute floculation se produisant au bout de 24 heures du tube 5 au tube 9 est pathologique et caractéristique d'un état de précipitation cholestérolique en dehors de la syphilis et de l'ictère, qui constituent les deux principales causes d'erreur. De plus, pour lui, une flocculoréaction positive concorde très fréquemment avec une intradermo-réaction au cholestérol positive. Elle n'est pas en rapport avec le taux de la cholestérolémie.

Nos résultats :

Nous nous sommes strictement conformé à la technique sus-indiquée, mais les solutions préparées n'ont jamais titré plus de 0,65 p. 1.000.

La réaction est négative chez les sujets suivants :

Sujet normal	100.000.000.000.0
Sujet normal	000.000.000.000.0
Schüller-Christian (cas I)	220.000.000.000.0
Schüller-Christian (cas II)	000.000.000.000.0
Schüller-Christian (cas III)	220.000.000.000.0
Néphrite chronique	210.000.000.0

La réaction est positive chez les sujets suivants :

Schüller-Christian (cas II)	221.122.210.0
	220.021.000.0
	220.022.100.0
Gérontoxon avec athérome artériel ..	210.001.000.0
Artérite oblitérante sénile	200.220.000.0
Diabète	220.010.000.0
Leucémie myéloïde	200.022.200.0
Néphrite chronique	221.121.000.000.0
Athérome artériel	210.022.000.000.0

Nous constatons des réactions positives chez 3 ictériques et 1 syphilitique avec Hecht positif.

Ictère infectieux	200.010.000.000.0
Ictère par rétention	200.202.000.000.0
Ictère par cancer de la tête du pancréas.	222.222.100.0
Gérontoxon avec maladie de Hodgson.	200.022.200.000.0

Ce tableau nous fait constater la grande fréquence des réactions positives dans les affections les plus diverses. Par contre, elle a été négative une fois chez nos trois sujets.

Nous adresserons à cette réaction les critiques suivantes :

1° Pour un même sérum, la réaction peut être variable avec des solutions colloïdales différentes, mais préparées par la même technique.

Exemple : B... (G.), obs. III.

Solution 1	000.000.000.0
Solution 2	221.122.210.0
Solution 3	220.021.000.0
Solution 4	220.022.100.0

2° Contrairement à la réaction du benjoin colloïdal, la floculo-réaction n'est pas stable et se poursuit au-delà du temps de lecture.

Exemple : B... (G.), obs. II.

a) Solution 2 :

au bout de 24 heures	221.122.210.0
au bout de 48 heures	221.222.220.0

b) Solution 4 :

au bout de 24 heures	220.022. $\frac{1}{2}$ 100.000.0
au bout de 48 heures	220.022.200.000.0

Exemple : C... (J.), obs. I.

Solution 4 :

au bout de 24 heures	220.000.000.000.0
au bout de 30 heures	220. $\frac{111}{222}$.000.000.0
au bout de 48 heures	220.111.000.000.0

Exemple : cancer du pancréas.

Solution 3 :

au bout de 24 heures	222.222.100.000.0
au bout de 48 heures	222.222.200.000.0

La variabilité de la réaction ne tient donc pas uniquement aux solutions colloïdales (peut-être différentes bien que préparées dans les mêmes conditions), mais à une variabilité de la vitesse de floculation. *Cette réaction nous paraît sans intérêt en raison de sa non-spécificité*, malgré les hypothèses séduisantes mais simplistes qui nous ont conduit à l'utiliser.

3° RAPPORT DU CHOLESTÉROL GLOBULAIRE AU CHOLESTÉROL PLASMATIQUE.

Dans cette épreuve proposée par Finck et Rémy, la précipitation de la cholestérine vers les tissus aurait son reflet dans la surcharge cholestérolique globulaire.

On opère sur du sang veineux prélevé sans garrot, oxalaté et centrifugé immédiatement. On procède sans retard à la

séparation du sérum et des globules après avoir noté leurs volumes respectifs.

Dans ces conditions, le cholestérol plasmatique oscille normalement autour de 1,60 et le cholestérol globulaire autour de 1,70. Le rapport varierait normalement entre 1,12 et 1.

Quand la cholestérolémie globulaire est plus élevée et le rapport supérieur à 1, il y a baisse de la réserve alcaline. Dans les xanthomes, l'acidose organique produite par l'augmentation des acides gras entraînerait donc une augmentation du cholestérol globulaire et une précipitation de la cholestérine vers les tissus. Les cures alcalines, suivant ces mêmes auteurs, font régresser les xanthomes. Cependant, dans les insuffisances hépatiques graves où l'on trouve un rapport très inférieur à 1 (Chabrol), il y a de l'acidose et une diminution de la réserve alcaline. Tixier, de Sèze et Eck concluent que la valeur de ce procédé de recherche n'est pas définitivement établie. Si nous ajoutons que la différence entre les chiffres des cholestérols globulaire et plasmatique ne dépasse que rarement 30 centigrammes dans les cas pathologiques, que le dosage du cholestérol par la méthode de Grigaut est entaché d'une erreur parfois égale à 40 centigrammes, on comprendra aisément les réserves de Tixier, de Sèze et Eck.

Nous avons cependant recherché la valeur de ce rapport chez nos trois malades.

	Cas I	Cas II	Cas III
Cholestérol total	1,53	1,60	3,00
Cholestérol globulaire	1,50	1,56	1,35
Cholestérol plasmatique	1,55	1,71	2,34
Rapport : $\frac{\text{Cholestérol globulaire}}{\text{Cholestérol plasmatique}}$	0,96	0,93	0,57

Le rapport est abaissé, ce qui est contraire aux conclusions de Finck et Rémy.

4° LE POUVOIR CHOLESTÉROLYTIQUE DU SÉRUM.

Cette technique, préconisée par Loeper, consiste à mettre en contact 5 cm³ de sérum stérile avec 40 centigrammes de cholestérine, mis à l'étuve à 40 degrés pendant 48 à 72 heures. On dose le cholestérol du sérum en expérience au début de l'épreuve et à la fin de l'épreuve, après filtration soigneuse ou centrifugation. Il y a intérêt à faire ces deux dosages simultanément, une autre partie du sérum en expérience ayant été mise à l'étuve. La différence entre les deux taux de cholestérine multipliée par 100 et divisée par le chiffre du premier dosage donne le pouvoir cholestérolitique. Si après passage à l'étuve on note une augmentation de la teneur du sérum en cholestérine, le pouvoir cholestérolitique est positif ou dissolvant; si on note une baisse de la teneur du sérum en cholestérine, le pouvoir cholestérolitique est négatif ou précipitant.

La teneur en cholestérine d'un sérum ne serait pratiquement pas influencée par un séjour de 48 heures à l'étuve à 38 degrés. Les souillures microbiennes, une mauvaise filtration, constituent les principales causes d'erreur. Chez l'enfant et l'adulte, le pouvoir cholestérolitique est nul ou dissolvant, chez le vieillard, il est souvent précipitant (Loeper et Lemaire, Tixier et Eck). Les chiffres extrêmes notés varient de + 80 à — 80 p. 100 (Blouët). Dans les affections où le cholestérol précipite dans les tissus, le pouvoir cholestérolitique est négatif, mais il redevient positif lorsque l'affection s'améliore sous l'effet d'un traitement actif (Tixier, de Sèze). Le pouvoir cholestérolitique n'est pas en concordance avec le taux de la cholestérolémie. Un pouvoir précipitant est compatible avec une cholestérolémie normale. Les variations du pouvoir cholestérolitique traduiraient fidèlement les fluctuations de la diathèse précipitante cholestérolitique. Notons encore que Sannié, Huguenin et Truhaut ont constaté *in vitro* la précipitation spontanée d'une petite fraction du cholestérol sérique. Enfin, le plus souvent, un

pouvoir cholestérolitique positif s'accompagne d'une intra-dermo-réaction négative; un pouvoir cholestérolitique négatif s'accompagne d'une intradermo-réaction positive.

Chez nos trois malades, nous avons fait cette mesure.

Observation I :

Le 3 janvier 1938 (avant radiothérapie) .. — 23 %

Le 7 mai 1938 (après radiothérapie) + 6,4 %

Observation II :

Le 26 février 1938 (avant radiothérapie). — 32 %

Le 18 mai 1938 (après radiothérapie) — 2,7 %

Observation III :

Le 28 septembre 1938 + 3,5 %

Bien que les modifications favorables du pouvoir cholestérolitique n'aient pas été suivies d'amélioration clinique sensible sous l'influence du traitement radiothérapique, nous pensons que cette épreuve a de la valeur. C'est d'ailleurs l'avis de la plupart des auteurs qui l'ont employée. On ne peut cependant affirmer que, *in vivo*, le mécanisme de la mobilisation des dépôts cholestérolitiques soient sous la seule dépendance du pouvoir cholestérolitique du sérum. Les faits sont bien plus complexes.

3° RELATIONS DE LA CHOLESTÉROLÉMIE

ET DU POUVOIR CHOLESTÉROLITIQUE AVEC LE RAPPORT $\frac{\text{SÉRINE}}{\text{GLOBULINE.}}$

Cholestérolémie et rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$

Mauriac, Servantie et Demenier montrent chez le lapin qu'une hypercholestérolémie s'accompagne d'une baisse de la sérine et d'inversion du rapport sérine/globuline, le taux des protides restant fixes.

A l'appui de cette constatation, Abrami et Laudat publient une observation de xanthome généralisé non diabétique avec

hypercholestérolémie et inversion du rapport sérine/globuline due à une énorme augmentation des globulines.

Par contre, dans les observations de Lesné (I) et de Bazy et Malgras, l'augmentation de la sérine (60,33-53,15) et du rapport sérine/globuline (2,8-3,8) s'accompagne d'hypercholestérolémie (2,96-3,28). Chez notre premier malade, une augmentation de la sérine (52,2) avec rapport sérine/globuline normal s'accompagne d'une cholestérolémie normale (1,78); dans une seconde mesure, une baisse de la sérine (34,85) et du rapport sérine/globuline (1,23) s'accompagne d'hypocholestérolémie (1,23). Chez le second et le troisième malade, des chiffres normaux de sérine, de globuline et de leur rapport s'accompagnent pourtant d'hypercholestérolémie et d'hyperlipidémie. Dans tous les cas de maladie de Schüller-Christian, l'augmentation de la cholestérolémie serait accompagnée le plus souvent d'une hypersérinémie et d'élévation du rapport sérine/globuline. Ces relations n'étant ni constantes, ni parallèles et se trouvant en accord avec les conclusions de Pesquier, en contradiction avec les constatations de Servantie et de Laudat, il convient de penser que l'hypercholestérolémie est indépendante des valeurs de la sérine et de la globuline.

Pouvoir cholestérolitique et rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$

Machebœuf a montré que les lipides et les protides s'associent pour former des complexes plus ou moins stables. La précipitation de la sérine entraînerait plus de lipides que la précipitation des globulines, aussi bien à l'état normal que pathologique (Machebœuf et Wahl). La sérine stabilise une plus grande quantité de lipides. La diminution de la sérine facilitera donc une précipitation des lipides vers les tissus. Dans une observation de xanthomes multiples, Abrami et Laudat constatent que la totalité des lipides est entraînée par les protides. Contrairement aux vues de Machebœuf, dans ce cas, 1 gramme de sérine entraîne 5 centi-

grammes de lipides, alors que 1 gramme de globuline en entraîne 40 centigrammes, soit 8 fois plus. Certains auteurs pensent que l'association protido-lipidique n'intéresse qu'un dixième de la totalité des lipides circulants, ce qui réduirait considérablement la portée des constatations précédentes.

Pour Eck et Desbordes et pour Pesquier, le pouvoir cholestérolytique varie en raison directe de la valeur du rapport sérine/globuline. Si on vieillit artificiellement de l'ascite en tubes scellés, la sérine diminue, les globulines augmentent et le cholestérol précipite. Dans un épanchement pleural, à chaque poussée liquidienne correspond une augmentation parallèle de la sérine et du pouvoir cholestérolytique.

Par contre, dans nos deux premiers cas, à un pouvoir cholestérolytique diminué (— 23 et — 32 p. 100) correspondent des rapports sérine/globuline sensiblement normaux (1,23 et 1,30). Dans l'observation III, à un pouvoir cholestérolytique augmenté (+ 3,5 p. 100) correspond un rapport sérine/globuline normal (1,30).

De ces données contradictoires, on peut conclure *qu'il n'y a pas de relations nettes et indiscutables entre les valeurs de la cholestérolémie et du pouvoir cholestérolytique d'une part et celles de la sérine, de la globuline et de leur rapport d'autre part. A plus forte raison, nous ne pensons pas que le trouble lipidique constaté soit sous la dépendance d'un déséquilibre protidique sanguin.*

6° LE BILAN DU CHOLESTÉROL.

Nous avons essayé de déterminer ce bilan en donnant à nos sujets pendant trois jours un régime équilibré dont la valeur calorique était constante et dont l'apport en cholestérol, lipides, hydrates de carbone et protides était connu par analyse préalable des différents aliments. S'il a été facile de déterminer les apports, par contre l'adjonction de charbon délimita fort mal la colonne fécale correspondant aux trois jours de l'épreuve. Ce procédé employé par tous les auteurs

pour déterminer un bilan est grevé d'erreurs trop considérables pour que nous puissions faire fond de nos résultats.

7° LE CHOLESTÉROL BILIAIRE.

Dans le liquide duodénal de notre premier malade, nous avons relevé les chiffres suivants : cholestérol, 0,10 p. 1.000; bilirubine, 98 mg. p. 1.000; sels biliaires, 2 g. 20 p. 1.000.

Chez le second malade, nous avons relevé dans trois échantillons les chiffres suivants :

	1 ^{er} échantillon	2 ^e échantillon	3 ^e échantillon
Cholestérol	traces	0 g. 25 p. 1.000	0 g. 35 p. 1.000
Sels biliaires ..	0 g. 80 p. 1.000	1 g. 40 p. 1.000	1 g. 10 p. 1.000
Bilirubine	50 mg. p. 1.000	150 mg. p. 1.000	100 mg. p. 1.000

Dans les deux cas, la concentration en cholestérol et en sels biliaires est diminuée environ de moitié, alors que la teneur en pigments est proportionnellement moins abaissée. Des variations physiologiques très importantes portent sur la concentration de ces différentes substances, mais non sur leurs rapports. On peut donc penser, sans amener de preuves formelles, que l'élimination du cholestérol par la bile est diminuée. On peut également dire que le cholestérol ne précipite pas dans la vésicule biliaire puisque les analyses ont porté sur une bile non filtrée et que, dans les deux cas, l'opacification de la vésicule par le tétraiode n'a pas montré de calculs. Les taux des cholestérolémies contemporaines des analyses portant sur la bile étaient normaux. On peut penser que, dans une certaine mesure, le foie élimine mal le cholestérol.

Chez notre troisième malade, nous avons relevé les chiffres suivants :

	Bile A.	Bile B.	Bile C.
Cholestérol	0,60	1,50	0,62
Sels biliaires	1,10	5,50	2,70
Pigments biliaires.	20,5 mg.	275 mg.	67 mg.

Ce cas infirme, dans une certaine mesure, les conclusions précédentes. La composition de la bile est normale. Elle correspond à une cholestérolémie de 3 grammes. Le pouvoir cholestérolitique était positif. On peut donc admettre que le malade a fait, à cette époque, une décharge de cholestérol tissulaire entraînant une hypercholestérolémie et une augmentation de l'élimination du cholestérol biliaire. Celle-ci paraît donc se faire normalement dans ce cas non superposable aux deux autres. L'intervention du syndrome adiposogénital vient compliquer le problème. En effet, dans le syndrome adiposogénital, il existe aussi des troubles du métabolisme des lipides, et l'hypercholestérolémie et l'hyperlipémie y sont fréquentes.

La transformation du cholestérol en sels biliaires se fait normalement dans le premier cas. Par contre, elle se fait mal dans les deux autres cas, le rapport $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$ étant abaissé dans les trois biles.

8° LE CHOLESTÉROL URINAIRE.

Lesné, Merrill et Paige, van Bogaert et nous-même (obs. I), avons trouvé des corps biréfringents dans les urines. Cette élimination était d'ailleurs inconstante. La lipurie quotidienne variait dans notre cas de 0,36 à 0,45 grammes, dans le cas de Lesné, de 0 g. 03 à 0 g. 04. Rappelons que, dans le cas de Lesné, la cholestérolémie était de 2,96, alors que, dans notre cas, elle était de 1,35, avec une lipémie à 3 g. 10. Cette lipurie n'est donc pas fonction d'une hyperlipémie et d'une hypercholestérolémie constante.

Il est permis de penser que le rein supplée de cette façon une élimination biliaire déficiente. D'autre part, chez ce même sujet, la peau était couverte d'eczéma séborrhéique. Il est probable que les glandes sébacées devaient, dans une certaine mesure, remplir un rôle d'élimination vis-à-vis des graisses et du cholestérol. Cette hypothèse est d'autant plus

vraisemblable que, dans notre cas, la peau n'était pas infiltrée par des cellules spumeuses.

B. — LA LIPEMIE

On a étudié dans quelques cas le taux des lipides totaux, des acides gras et de la lécithine du sérum.

Sur 13 observations, la *lipémie totale* a été trouvée augmentée 6 fois, normale 5 fois et abaissée 2 fois. Les chiffres extrêmes notés sont de 12,80 (Bazy et Malgras) et de 2,89 (Melli, obs. II).

Les valeurs de la lipémie à jeun sont très variables pour un même malade. Dans nos deux cas, elles étaient comprises pour le premier malade entre 3 et 4,50; pour le second, entre 4,7 et 8,2. Des variations du même ordre sont notées par Layani et Rathery.

Le rapport *cholestérol sur lipides totaux* est sujet à de larges variations. Il est 6 fois compris entre 0,20 et 0,30; 3 fois normal entre 0,30 et 0,40; 4 fois augmenté. Les extrêmes varient de 0,20 à 0,98. Chez un même malade, il varie de 0,27 à 0,53, de 0,22 à 0,34 et de 0,22 à 0,39 chez nos deux sujets et celui de Rathery. Au cours de l'épreuve d'hyperlipémie provoquée, il a varié dans une même journée de 0,33 à 0,45 et de 0,30 à 0,34 chez nos deux sujets.

Dans 4 observations, le taux des *acides gras* se trouve compris entre 5,80 (Bazy et Malgras) et 1,76 (Van Bogaert). Dans 5 observations, les taux extrêmes des lécithines du sérum sont compris entre 0,63 (van Bogaert) et 12,30 (?) (Gigon): Chez un même malade, on peut constater des variations importantes (1,84-2,20, Snapper; 12,30 (?) - 3,32, Gigon). Dans 5 cas, la *lécithinémie* est augmentée. Le rapport *cholestérol sur lécithine*, normalement égal à 1, est souvent augmenté, variant de 3,4 à 1,17. Cependant, il se trouve diminué dans le cas de Dreyfus (0,42).

L'étude des lipides totaux, des acides gras, de la lécithine

du sérum et des rapports cholestérol sur lipides totaux et cholestérol sur lécithines conduit aux mêmes remarques et aux mêmes conclusions que celles que nous avons formulées lors de l'étude de la cholestérolémie et du rapport cholestérol éthérifié sur cholestérol total.

C. — EPREUVES D'HYPERCHOLESTEROLEMIE ET D'HYPERLIPEMIE PROVOQUEES

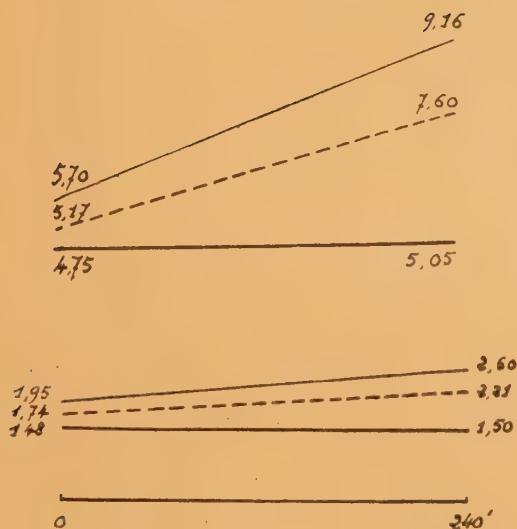
a) RÉSULTATS ANTÉRIEURS. — Laudat, puis Bürger, ont proposé des épreuves d'hypercholestérolémie et d'hyperlipémie en fonction de l'ingestion de repas composés de beurre (50 g.), de viande, de pommes de terre et de pain.

Chez ses deux malades, après ingestion de 4 et 5 grammes de cholestérol, Snapper ne note dans les heures suivantes aucune modification de la cholestérolémie et de la lécithinémie.

Layani, après avoir fait ingérer le repas d'épreuve sus-indiqué, remarque que, chez sa malade, l'augmentation de la lipémie est de 17 p. 100 et la cholestérolémie reste pratiquement inchangée. Des témoins mis dans les mêmes conditions présentent une augmentation de la lipémie de 80 à 100 p. 100 et une augmentation de la cholestérolémie de 75 à 80 p. 100. Le rapport d'éthérification ne varie pratiquement pas pendant l'épreuve.

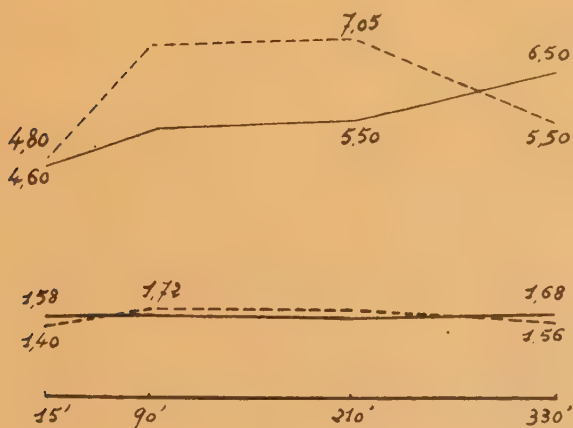
Bürger fait ingérer à ses malades 5 grammes de cholestérine dissoute dans 50 à 100 grammes d'huile d'olive. L'augmentation des lipides totaux et du cholestérol au bout de 4 heures oscille entre 78 et 56 p. 100. Il y a retour aux valeurs initiales au bout de 24 heures. Chez la malade de Layani, l'augmentation n'a été que de 28 p. 100 pour les lipides et de 10 p. 100 pour le cholestérol, 9 heures après le repas.

Snapper et Layani ont remarqué, dans la xanthomatose osseuse, une très faible et tardive augmentation des lipides



Epreuve d'hyperlipémie et d'hypercholestérolémie provoquée (Layani).

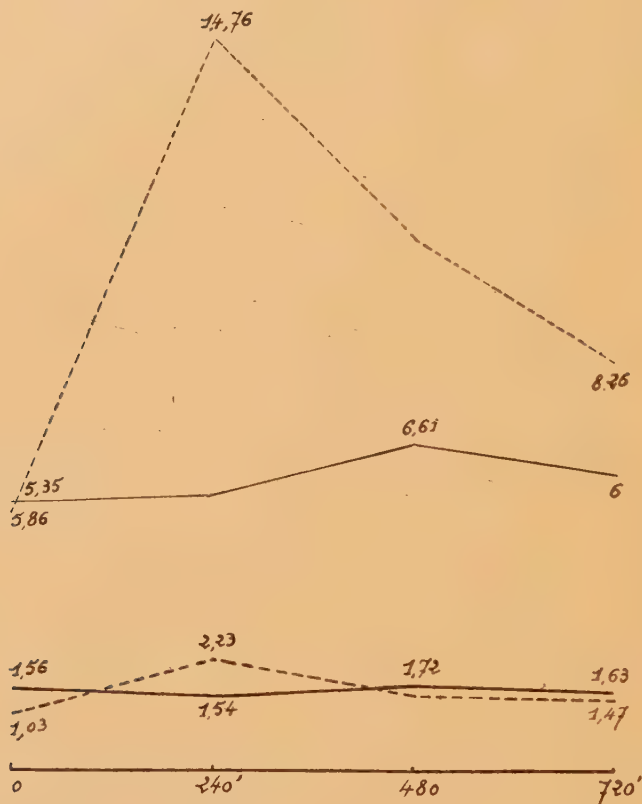
— malade.
 - - - - - témoin 1.
 — témoin 2.



Epreuve d'hyperlipémie et d'hypercholestérolémie provoquée (Layani).

— Courbe de cholestérolémie du malade.
 — Courbe de lipémie du malade.
 - - - - - Courbe de cholestérolémie du témoin.
 - - - - - Courbe de lipémie du témoin.

sans variation du taux du cholestérol, après épreuve de Bürger.

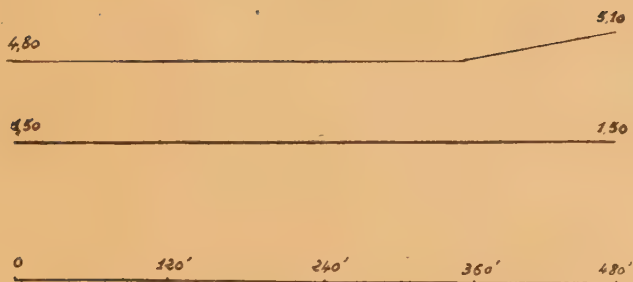


Courbes d'hypercholestérolémie et d'hyperlipémie provoquées.
Epreuve de Burger (Layani).

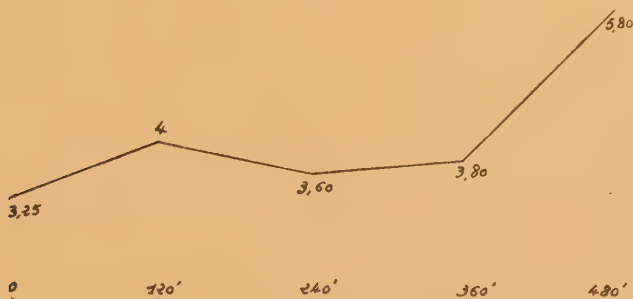
- Courbe d'hypercholestérolémie du malade.
- - - Courbe d'hypercholestérolémie du témoin.
- Courbe d'hyperlipémie du malade.
- - - Courbe d'hyperlipémie du témoin.

b) Nos RÉSULTATS. — Il a été impossible de faire ingérer aux enfants du beurre cholestérolé seul. Mais nous avons pu leur faire prendre sur 40 grammes de pain 25 grammes de beurre additionnés de 2 grammes de cholestérol.

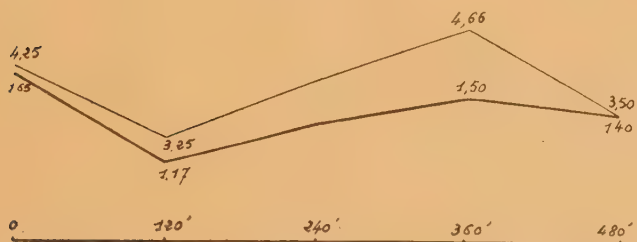
Nous avons remarqué chez nos deux malades que le cholestérol et la lipémie varient dans de très faibles limites pendant l'épreuve poursuivie 8 heures. Mais quatre témoins



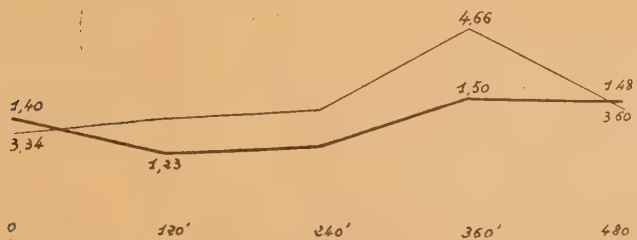
J. C., cas 1. — Courbe d'hypercholestérolémie et d'hyperlipémie provoquée.



G. B., cas 2. — Courbe d'hyperlipémie provoquée.

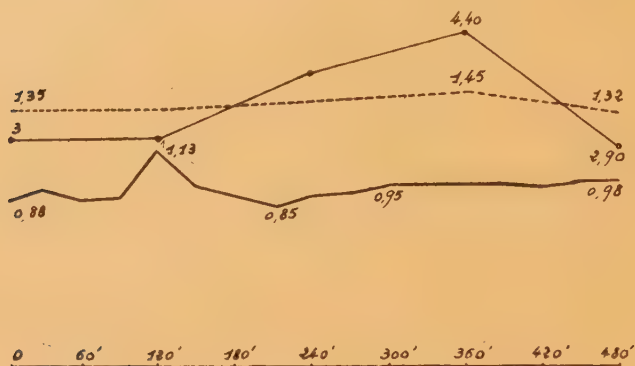


Courbes d'hypercholestérolémie et d'hyperlipémie provoquées.
Témoïn I, 9 ans.



Courbes d'hypercholestérolémie et d'hyperlipémie provoquées.
Témoïn II, 7 ans.

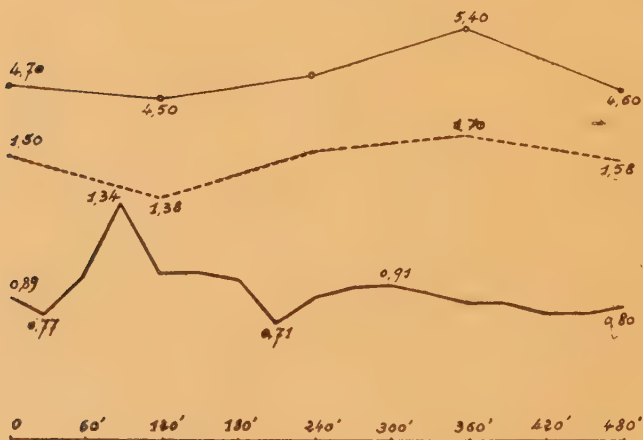
de même âge et de même poids mis dans des conditions identiques présentent des courbes de cholestérolémie et de



OBS. I. — G... (J.).

Courbes d'hyperlipémie, d'hypercholestérolémie et d'hyperglycémie provoquées.

— Glycémie.
 - - - - - Cholestérolémie.
 -o-o-o-o-o-o-o-o Lipémie.

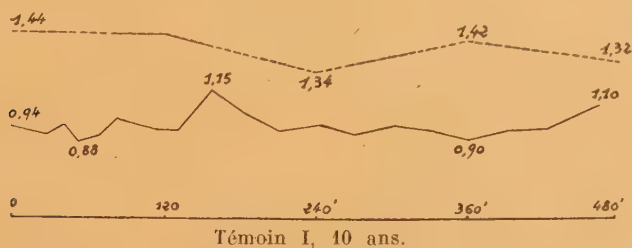


OBS. II. — B... (G.).

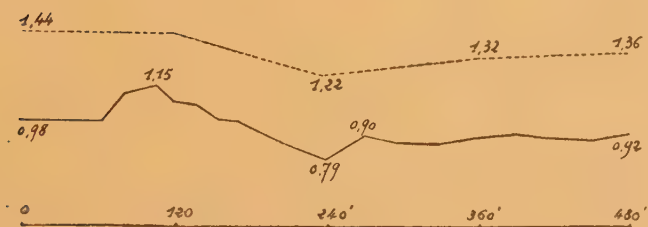
Courbes d'hyperlipémie, d'hypercholestérolémie et d'hyperglycémie provoquées (Même légende que ci-dessus).

lipémie comparables et presque superposables. De plus, la glycémie suivie de demi-heure en demi-heure chez nos deux malades et chez deux témoins montre des variations comparables et superposables.

Certes, nos courbes de cholestérolémie et de lipémie sont imparfaites, car les dosages du cholestérol par la méthode de Grigaut et des lipides totaux par la méthode pondérale exigeant de grandes quantités de sang, les prélèvements n'ont été pratiqués que toutes les 2 heures. Il n'a pas été possible de pratiquer ces épreuves chez notre troisième malade.



Témoin I, 10 ans.
 Courbes d'hypercholestérolémie et d'hyperglycémie.
 ——— Cholestérolémie.
 - - - - - Glycémie.



Témoin II, 6 ans.
 Courbes d'hypercholestérolémie et d'hyperglycémie
 (même légende que ci-dessus).

Cependant, nous croyons pouvoir dire que l'assimilation des graisses et du cholestérol paraît se faire dans les mêmes conditions que chez des sujets normaux de même âge et de même poids. Donc, cette assimilation semble être normale et non tardive ou nulle, comme dans les cas de Snapper et de Layani.

Nous reprendrons ces faits lors de l'étude pathogénique.

III. — *Etude du métabolisme des glucides.*

Cette étude porte sur les variations des taux :

- de la glycémie basale;
- de l'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de glucose donné en une ou deux fois et par l'injection d'adrénaline;
- de l'hypoglycémie provoquée insulinique et post-hyperglycémique.

TECHNIQUE. — Tous nos dosages au cours des épreuves de variation glycémique ont porté sur du sang recueilli par piqûre du lobule de l'oreille, les ponctions veineuses répétées étant délicates chez des enfants aussi jeunes. Nous avons employé la microméthode d'Hagedorn et Jensen exposée dans la thèse de Trinquier (Bordeaux, 1932) et modifiée ainsi qu'il suit :

1° Après défécation et filtration, on ajoute à chaque tube 2 cm³ d'un mélange à parties égales des réactifs C et D au lieu d'ajouter séparément et successivement 1 cm³ de chaque réactif;

2° Dans un vase à précipiter, on ajoute successivement n cm³ de E, $2 n$ cm³ de F, $2 n$ cm³ de G, $2 n$ gouttes de I (n représentant le nombre de tubes en expérience). On mélange et on ajoute à la microburette quelques gouttes de la solution $\frac{H}{20}$, jusqu'à la stricte limite de décoloration complète. Après passage des tubes au bain-marie bouillant et refroidissement rapide, on ajoute immédiatement à chaque tube 5 cm³ du mélange sus-indiqué préparé extemporanément. Ces simplifications de la technique d'Hagedorn et Jensen, ne modifiant pas les résultats obtenus, ont l'avantage d'un gain de temps considérable (Aubertin et Castagnou).

A. — ETUDE DE LA GLYCEMIE BASALE

1° NOS RÉSULTATS.

Observation I :

2 mai 1937 : 1,24 (Folin);

Du 24 mars 1938 au 30 avril 1938 : 0,76 — 1,21 — 1,06
— 0,94 — 1,16 — 0,88 — 0,91 — 1,04 (Hagedorn);

30 avril 1938 : 1,07 (Denigès).

Observation II :

26 décembre 1937 : 0,90 (Denigès);

Du 2 décembre 1937 au 3 mars 1938 : 0,76 — 1,23 —
1,05 — 0,97 — 1,05 — 0,74 — 0,89 — 0,90 (Hagedorn);

30 avril 1938 : 0,97 (Denigès).

Observation III :

28 août 1938 : 0,88 (Baudoin et Lewin);

Du 19 au 27 septembre : 1 — 1,02 — 1,21 (Hagedorn).

Dans ces deux cas, la glycémie basale (à ne juger que des chiffres donnés par une même méthode) est variable dans d'assez larges limites. Les chiffres extrêmes sont séparés par une marge de 45 cg. dans le premier cas et 49 cg. dans le second, soit 45,2 p. 100 et 51,5 p. 100 de la valeur moyenne de la glycémie basale. Cette valeur moyenne est de 1 gramme pour le premier cas et 0,95 pour le second.

Nous en déduisons une assez grande variabilité de la glycémie basale à jeun.

2° LES RÉSULTATS ANTÉRIEURS.

Ces variations spontanées de la glycémie à jeun se retrouvent dans les observations de Hochstetter (0,57 — 1,10) du cas III de Sosman (0,76 — 1,25), de Rathery (0,70 — 1,01), où les différences accusées sont de l'ordre de 53 à 31 centi-

grammes. La glycémie basale a atteint des taux extrêmement bas dans le cas de Vampré (0,56), de Hochstetter (0,57), de Rowland (0,60), de Pincherle, 0,65). Mais Sosman, Bazy, Gigon, relatent des taux supérieurs aux taux habituels (1,20, 1,25, 2,05).

Sur 47 dosages de glycémie à jeun, 20 sont inférieurs à 0,90 (42,5 p. 100); 18 sont normaux, compris entre 0,90 et 1,10 (38,2 p. 100); enfin, 9 sont supérieurs à 1,10 (19,8 p. 100).

L'évolution spontanée de la glycémie basale pendant la matinée a été normale dans le cas de Hochstetter.

La glycémie basale, très variable chez un même sujet, est dans l'ensemble inférieure aux taux normaux. Naturellement, il convient d'atténuer la rigueur de ces déductions par le fait de méthodes de dosage certainement différentes, mais qui ne peuvent à elles seules expliquer les écarts constatés.

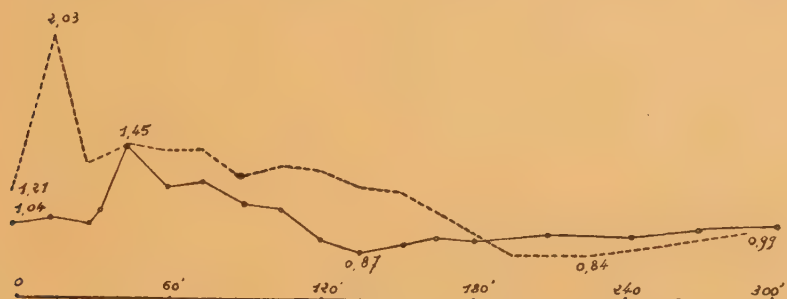
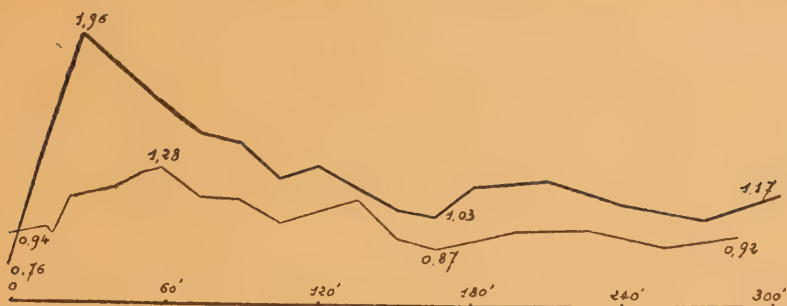
B. — ETUDE DES EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

1. — Etude de l'hyperglycémie après ingestion simple de glucose.

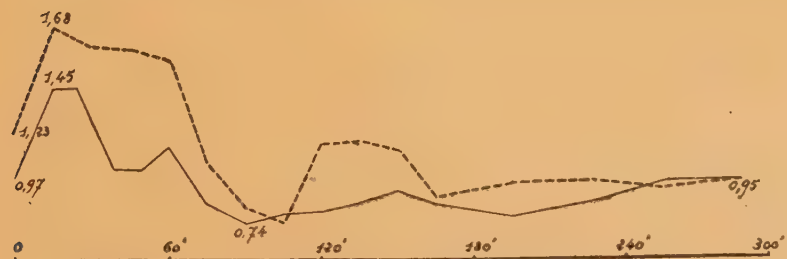
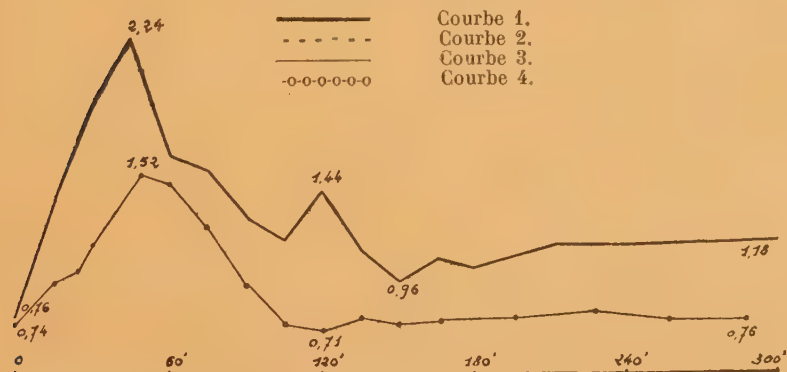
Chez nos malades, nous avons provoqué une hyperglycémie par ingestion glucosée simple ou répétée, et par l'injection d'adrénaline.

1° NOS RÉSULTATS.

Chez tous nos sujets, malades et témoins, nous avons fait ingérer à jeun et en une seule fois 20 grammes de glucose pur dissous dans 90 cm³ d'eau. Les prélèvements ont été pratiqués tous les 1/4 d'heure et parfois toutes les 10 minutes pendant les 3 premières heures, puis toutes les 1/2 heures pour les deux heures suivantes, la durée d'observation totale étant de 5 heures. On recommande de donner 1 gramme de glucose par kilogramme de poids. Cette règle



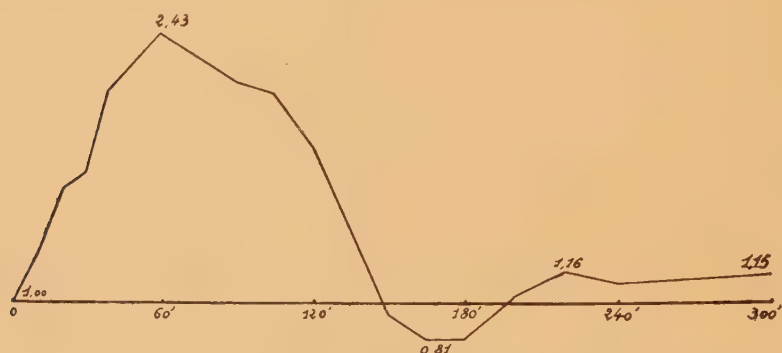
OBS. I. — C... (J.). Courbes d'hyperglycémie après ingestion de 20 grammes de glucose.



OBS. II. — B... (G.). Courbes d'hyperglycémie après ingestion de 20 grammes de glucose.

— — — — — Courbe 1.
 - - - - - Courbe 2.
 — — — — — Courbe 3.
 - - - - - Courbe 4.

n'a pas été suivie. Deux de nos sujets normaux ont des poids sensiblement équivalents aux malades étudiés et ont reçu une dose de glucose légèrement supérieure à la dose théo-



OBS. III. — D... (R.). Courbe d'hypoglycémie provoquée après ingestion de 50 grammes de glucose.

rique. Les deux autres sujets normaux ayant reçu des doses de glucose légèrement inférieures de 4 à 9 grammes à la dose théorique.

a) *Sujets témoins.*

Nom	M... (J.)	M... (M.)	L... (F.)	S... (R.)
Age	6	7	12	11
Poids	17 kg. 500	20 kg.	24 kg.	29 kg. 800
Taux maximum de glycémie..	1,37	1,53	1,56	1,57
Taux d'apparition du taux maximum de glycémie.....	25'	50'	70'	65'
Flèche d'hyperglycémie	0,54	0,63	0,72	0,58
Durée totale de l'hyperglycémie	133'	105'	122'	100'

Les aires d'hyperglycémie sont normales; le taux maximum de la glycémie est compris entre 1,37 et 1,57 et survient au bout de 25 à 70 minutes, et la durée de l'hyperglycémie oscille entre 100 et 130 minutes. Après ingestion de 50 grammes de glucose, on admet chez l'adulte normal les chiffres limites de 1,60 pour la glycémie maxima et de

120 minutes pour la durée de l'hyperglycémie. C'est dans cette dernière condition que nous avons placé notre troisième malade âgé de 17 ans.

b) *Maladie de Schüller-Christian.*

Quatre courbes d'hyperglycémie ont été pratiquées successivement pour chaque malade les 9, 20 et 30 janvier et le 24 mars 1938. Nous rassemblons les résultats dans un tableau à double entrée.

Nom du malade	C... (J.), obs. I				B... (G.), obs. II				D... (R.) obs. III
Age	9 ans				8 ans				17 ans
Poids	14 kg.				17 kg. 800				74 kg.
Numéro d'ordre de la courbe	1	2	3	4	1	2	3	4	1
Taux maxima de glycémie	1,96	2,03	1,28	1,45	2,24	1,68	1,45	1,52	2,43
Temps d'apparition du taux maximum de glycémie	30'	20'	60'	45'	45'	15'	15'	50'	60'
Durée totale de l'hyperglycémie	+ 300' 135' 150' 110'				+ 300' 70' 70' 105'				145'
Flèche d'hyperglycémie.	1,20	0,82	0,34	0,59	1,50	0,45	0,48	0,78	2,43

On note d'emblée — et cette constatation est évidente sur les graphiques — la variabilité extrême des caractéristiques des courbes d'hyperglycémie chez nos deux premiers malades.

— *Valeur de la glycémie maxima :*

Elle varie de 2,03 à 1,45 pour le cas I et de 2,24 à 1,45 pour le cas II.

— *Horaire d'apparition de la glycémie maxima :*

Pour le cas I, il varie dans des limites normales (20 à 45'). Pour le cas II, il est précoce et avancé de 10 minutes pour les courbes 2 et 3 (15'), normal pour les courbes 1 et 4 (45 et 50').

— *Durée de l'hyperglycémie :*

Dans le cas 1, elle varie de plus de 300 à 110 minutes. Elle est normale 2 fois sur 4. Dans le cas 2, elle varie de plus de 300 à 70 minutes. Elle est normale 3 fois sur 4.

— *Aire d'hyperglycémie :*

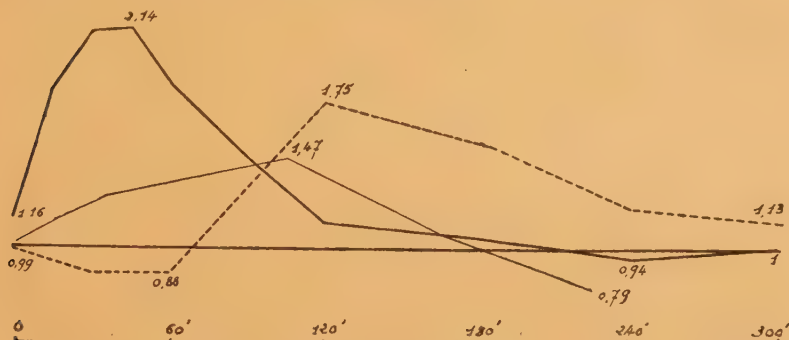
Seules les aires des courbes 2, 3 et 4 de chaque cas sont contenues dans des limites normales, mais leur valeur reste très inégale. Les courbes 1, 2 et 3 de chaque cas ont des aires de valeur progressivement décroissante. Seules les aires des courbes 1 de chaque cas sont très nettement augmentées, affectant le type prédiabétique, le taux de glycémie basale étant continuellement surpassé dans toute la durée de l'épreuve.

En résumé, nous croyons avoir suffisamment démontré les *résultats très variables de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée chez chacun de nos deux premiers malades*, tant en ce qui concerne la précocité, l'intensité et la durée de l'hyperglycémie que pour la valeur de l'aire circonscrite par la courbe. Ces aires d'hyperglycémie sont progressivement décroissantes chez le même malade. Seule la première courbe de chacun de nos trois cas affecte le type prédiabétique.

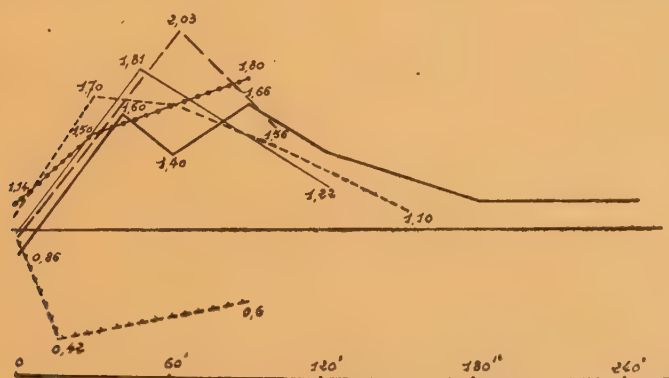
2° LES RÉSULTATS ANTÉRIEURS.

Nous ne retenons pas le cas de Rowland, où l'hyperglycémie est minime, car la dose de glucose ingérée n'est pas connue. Alberti mentionne une épreuve de Colrat normale. Dans le cas de Grosh et Stiefel, après ingestion de 15 grammes de glucose, la glycémie passe de 1,14 à 1,50 en 30 minutes, puis à 1,80 en 90 minutes. Cette courbe, qui paraît pathologique, n'a pas été étudiée suffisamment longtemps pour pouvoir conclure. Dans le cas de Layani, la glycémie basale, de 0,99 passe à 1,81 en 50 minutes, puis à 1,22 en 120 minutes, après ingestion de 50 grammes de glucose chez

un adulte. L'aire de 1,32, de même que la flèche de 0,82, sont légèrement augmentées, et la glycémie basale n'est pas encore atteinte au bout de 2 heures.



Cas de Krauss et Barth. — Enfant de 3 ans; poids : 12 kg. 700. — Epreuve d'hyperglycémie provoquée après l'ingestion de 20 g. 5 de dextrose ————; de 100 grammes de dextrose - - - - -; injection de 1 cm³ d'extrait hypophysaire ————.



Epreuve d'hyperglycémie provoquée après ingestion de :

- 15 grammes de glucose (enfant de 7 ans [Gross et Stiefel]);
- 50 grammes de glucose (malade de 20 ans, cas de Layani);
- - - 50 grammes de glucose (malade de 39 ans, cas de Van Bogaert);
- Epreuve de Traugott (enfant de 6 ans, cas de Dreyfus);
- - - Epreuve d'hyperglycémie adrénalinique (Layani);
- + + + Epreuve d'hypoglycémie insulinique (Layani).

Krauss et Barth, dans un cas de maladie de Schüller-Christian, avec atteinte hypophysaire indiscutable, relèvent, après ingestion de 20 g. 5 de dextrose, une courbe d'hyperglycémie dont la flèche est de 1,02 et la durée de 116 minu-

tes. Avec 100 grammes de dextrose, cette même flèche n'est que de 0,76, mais la durée d'hyperglycémie dépasse 5 heures. Il ne fait pas de doute que ces doses de dextrose sont nettement trop fortes pour un enfant de 3 ans pesant 12 kg. 700 et que, par suite, ces résultats paradoxaux n'ont qu'une valeur médiocre. Ces mêmes auteurs mentionnent une légère hyperglycémie après « injection de 1 cm³ d'extrait hypophysaire ». Dans le cas de van Bogaert, la courbe d'hyperglycémie est normale, mais le malade n'avait, à la nécropsie, aucune atteinte hypophysaire.

En résumé, malgré le petit nombre des dosages et la courte durée de l'épreuve, Grosh et Stiefel, Layani, Krauss et Barth ont montré que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée pouvait être du type prédiabétique dans la maladie de Schüller-Christian. De plus, Krauss et Barth ont montré que cette hyperglycémie était variable et nullement proportionnelle aux quantités de dextrose ingérées.

2. — Hyperglycémie provoquée par ingestion répétée de glucose.

(Epreuve de Traugott.)

1° NOS RÉSULTATS.

Nous avons fait ingérer à nos deux premiers malades, mis à jeun, 20 grammes de glucose dissous dans 90 cm³ d'eau au début de l'épreuve, puis au bout de 60 minutes.

	C... (J.), obs. I.	B... (G.), obs. II.
Taux maxima de la première hyperglycémie	1,18	1,38
Flèche de la première hyperglycémie	0,27	0,48
Temps d'apparition de la première hyperglycémie	60'	43'
Taux maxima de la deuxième hyperglycémie	1,15	1,35
Flèche de la deuxième hyperglycémie	0,24	0,45
Taux d'apparition de la deuxième hyperglycémie	120'	90'

Le temps nécessité pour la production de la première hyperglycémie maxima est exactement le même que celui nécessité pour la production de la seconde hyperglycémie maxima.

Entre les deux maxima, il y a retour de la glycémie au voisinage de la glycémie basale.

Les flèches des deux phases d'hyperglycémie sont équivalentes chez un même sujet. *L'effet Staub ne se produit pas.* On a une courbe en M caractérisant d'une part la facilité avec laquelle on déclenche l'hyperglycémie faiblement combattue par la déficience ou la lenteur de la sécrétion insuliniennne. On sait que l'hypoglycémie réactionnelle est en général proportionnelle à l'hyperglycémie. Si cette dernière est minime, on conçoit que la réponse insuliniennne soit faible ou nulle. On ne peut conclure que le cas I soit à ce point de vue nettement pathologique. Par contre, dans le cas II, la réponse insuliniennne est pour le moins retardée dans son apparition, car si l'effet Staub est nul, il se produit une hypoglycémie à 0,75 à la 135^e minute de l'épreuve.

2° RÉSULTAT ANTÉRIEUR.

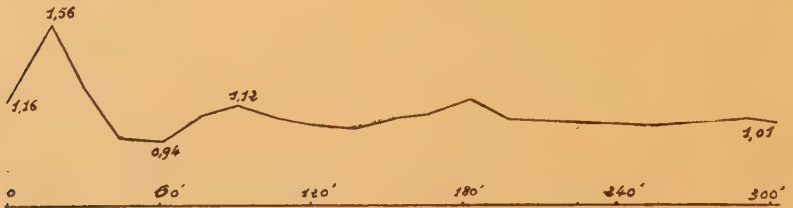
Dreyfus — à qui nous avons emprunté la technique — obtient une courbe en M typique (0,86 — 1,60 — 1,40 — 1,66 — 1,40 — 1,15 — 1,15). Le taux de glycémie basale n'est pas encore atteint au bout de 240'. Pour lui, l'effet Staub doit normalement détruire la seconde poussée d'hyperglycémie, et on doit avoir une courbe en A chez un sujet normal.

3. — Hyperglycémie provoquée par l'adrénaline.

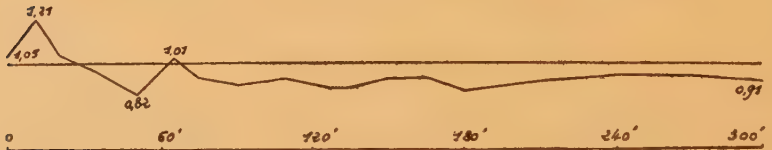
Nos malades étant à jeun, nous leur avons injecté par voie veineuse 1/16 de milligramme d'adrénaline au 1/1.000 dilué dans 5 cm³ de sérum salé isotonique. Les réactions notées ont été immédiates et violentes : pâleur intense, nausées, agitation, tachycardie. Le second malade a même présenté

des vomissements, un état de shock cardio-vasculaire impressionnant; aussi n'a-t-il reçu que 1/20 de milligramme d'adrénaline.

Le premier malade a présenté une courbe d'hyperglycémie en tous points normale. Le second malade a présenté une hyperglycémie faible (maxima, 1,24; flèche, 0,16) et courte (18 minutes), suivie d'une hypoglycémie peu intense à 0,82. Après injection *intramusculaire* de 1 milligramme d'adrénaline, le troisième malade fait, de la 150^e à la 300^e minute, une très forte hyperglycémie oscillant entre 2,50 et 3,42.



J. C., cas 1. — Epreuve d'hyperglycémie adrénalinique.



G. B., cas 2. — Epreuve d'hyperglycémie adrénalinique.

Si on considère que la dose de 1/4 de milligramme d'adrénaline au 1/1.000 est la dose maxima à employer par voie veineuse chez un adulte de 60 kilos, 1/16 de milligramme représente dans les mêmes conditions la dose maxima injectable pour un enfant de 15 kilos. La dose injectée a été relativement plus faible chez le second malade et la réaction hyperglycémique insignifiante.

Nous avons voulu étudier plus complètement les modifications apportées par l'injection intramusculaire de 1/4 de milligramme d'adrénaline au 1/1.000 sur la fréquence du pouls, la valeur du réflexe oculo-cardiaque et de la tension artérielle et la glycosurie après ingestion simultanée de

20 grammes de glucose chez nos deux malades et chez un sujet normal de même âge.

	C... (J.), obs. I.	B... (G.), obs. II.	Témoin.
Modification de la fréquence du pouls.	+ 21	+ 11	+ 14
Réflexe oculo-cardiaque avant l'épreuve.	— 9	— 10	+ 1
Réflexe oculo-cardiaque au bout de 60'.	— 10	— 2	+ 6

La tension artérielle reste inchangée. On ne note pas de glycosurie.

Nos deux malades ont une tendance légèrement vagotonique. L'adrénaline accélère nettement le pouls dans le cas I sans modifier le réflexe oculo-cardiaque. Dans le cas II, l'accélération est moins marquée, mais le réflexe oculo-cardiaque devient indifférent. En résumé, il ne paraît pas y avoir de déséquilibre vago-sympathique important, nos deux malades légèrement vagotoniques réagissant tous deux normalement à l'adrénaline. La faible hyperglycémie adrénalinique du cas II ne vient donc pas d'une vagotonie importante, mais d'une diminution des réserves glycogéniques. L'allure de la courbe du cas III confirme l'état prédiabétique du sujet. L'hyperglycémie tardive peut être expliquée par la lenteur de la résorption de l'adrénaline chez ce sujet (voie intra-musculaire).

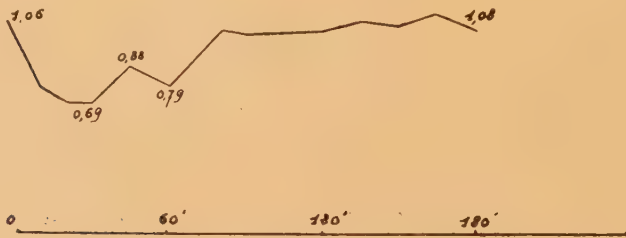
Alberti ne constate pas de glycosurie après injection de 1 milligramme d'adrénaline au 1/1.000. Layani, après la même dose injectée par voie intramusculaire, constate que la glycémie basale de 0,97 s'élève à 2,03 en 64 minutes et redescend à 1,56 en 98 minutes. La flèche d'hyperglycémie est de 1,06. L'auteur pense que cette épreuve est anormale par l'amplitude de sa flèche et l'augmentation de l'aire de la courbe.

C. — ETUDE DES ÉPREUVES D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE

Nous avons étudié l'hypoglycémie insulinique et l'hypoglycémie post-hyperglycémique.

1. — Hypoglycémie insulínique.

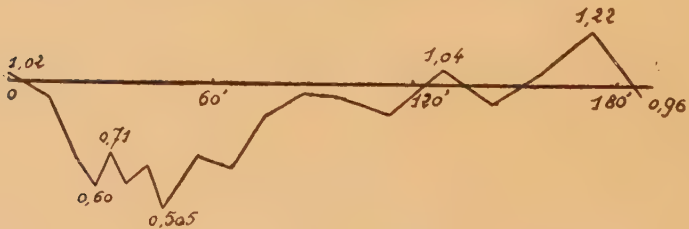
Pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous avons injecté par voie veineuse des doses et des marques d'insuline différentes. Les résultats ne sont donc pas comparables entre eux.



J. C., cas 1. — Epreuve d'hypoglycémie insulínique (4 U iv).



G. B., cas 2. — Epreuve d'hypoglycémie insulínique (5 U iv).



D. R., cas 3. — Epreuve d'hypoglycémie insulínique (12 U iv).

La seconde malade, avec une dose de 5 unités intraveineuses d'Endopancrine, a été plongée rapidement dans un coma vigil hypoglycémique. En raison de ces réactions im-

portantes, nous avons injecté au premier sujet seulement 4 unités d'insuline Novo par voie veineuse. Cette dernière insuline a d'ailleurs la réputation d'être surtitrée, ce qui atténuerait dans une certaine mesure la différence des doses. La courbe d'hypoglycémie du premier malade est normale. Sa phase de glycolyse se traduit par une glycémie minima de 0,69 en 25 minutes; sa phase de réparation interrompue par une phase de Thayssen atteint la glycémie basale en 55 minutes. La courbe du second malade paraît pathologique. Sa phase de glycolyse se traduit par une glycémie de 0,42 en 20 minutes, soit par une flèche d'hypoglycémie de — 0,63. Sa phase de réparation, interrompue par une phase de Thayssen, n'a pas atteint encore la glycémie basale au bout de 152 minutes. Après injection intraveineuse de 12 unités d'Endopancrine, on note chez le troisième malade une hypoglycémie normale quant à son intensité (flèche de — 0,52) et à sa durée (122'). Elle est suivie d'une phase d'hyperglycémie post-hypoglycémique (1,22 au bout de 172', flèche de + 0,20). La phase de Thayssen et la phase de réparation glycémique ne sont pas régulières, ce qui paraît témoigner d'un déséquilibre entre les actions antagonistes hypo et hyperglycémiantes.

La plupart des auteurs admettent qu'on doit injecter par voie intraveineuse $1/4$ d'unité d'insuline par kilogramme de poids. Nous aurions dû injecter respectivement 3,7 unités au lieu de 4 et 4,5 unités au lieu de 5 chez nos premiers malades.

S. Caccuri et C. A. Vesce, employant la technique de Sandrail, à raison d'une demi-unité d'insuline intramusculaire par kilogramme de poids, obtiennent chez 5 sujets normaux une glycémie minima moyenne de 0,37. Le retour à la glycémie basale se fait en moyenne en 110 minutes. Si nous avons suivi cette technique chez notre second malade, nous aurions dû injecter 9 unités d'insuline, soit une dose double de celle utilisée. Dans ce cas, nous obtenons une hypoglycémie presque aussi marquée (0,42 au lieu de 0,37),

et surtout plus prolongée (152' au lieu de 110'). Nous pensons que, malgré l'imperfection de ces comparaisons, malgré l'âge, malgré les voies d'introduction différentes, l'épreuve d'hypoglycémie de notre second malade est pathologique.

Aubertin et de Lachaud ont trouvé chez les insuffisants hépatiques un allongement du temps de chute glycémique et un allongement encore plus marqué de la phase de restauration glycémique. Ces phénomènes semblent prouver dans ces cas la pauvreté des réserves glycogéniques hépatiques ou leur défaut d'utilisation.

Chez notre second malade, l'insulino-sensibilité jointe à l'hyperglycémie adrénalinique minime cadrent bien avec une explication de cet ordre.

A notre connaissance, l'hypoglycémie provoquée n'a été recherchée que dans l'observation de Layani, qui considère le résultat obtenu comme normal. Après injection intraveineuse de 12 unités d'Endopancrine, la glycémie baisse de 0,99 à 0,42 en 15 minutes, pour remonter, à la 90^e minute, à 0,61.

2. — Hypoglycémie post-hyperglycémique.

Nous n'avons trouvé aucun document interprétable de cet ordre dans la maladie de Schüller-Christian, l'observation des courbes d'hyperglycémie n'ayant jamais été poursuivie au-delà de 180 minutes. Les courbes considérées sont obtenues après ingestion de 20 grammes de glucose pour les deux premiers cas, de 50 grammes pour le troisième, les variations de la glycémie ont été étudiées pendant 5 heures.

a) *Sujets normaux*. — Dans 3 cas sur 4, on ne peut parler d'aire d'hypoglycémie post-hyperglycémique, puisque le taux final de la glycémie est inférieur au taux basal. Il aurait été nécessaire de suivre, la veille de l'expérience, le taux d'évolution spontané de la glycémie basale. On sait que cette courbe traduit une chute glycémique à pente variable suivant les sujets. Nous ne l'avons pas pratiquée.

La flèche d'hypoglycémie a une valeur oscillant entre — 0,16 et — 0,29. La glycémie minima varie de 0,84 à 0,61. Elle se produit de la 125^e à la 130^e minute. Le flèche d'hypoglycémie représente de 18,1 à 32,2 p. 100 de la valeur de la glycémie basale.

Pour Depisch et Hasenorhl, l'hypoglycémie post-hyperglycémique débute 180 minutes après l'ingestion de 75 grammes de glucose, avec une flèche d'hypoglycémie variant entre — 0,08 et — 0,21. Nos résultats sont comparables, cependant le début de cette hypoglycémie se place plus précocement de la 100^e à la 130^e minute.

b) *Maladie de Schüller-Christian*. — Quatre courbes ont été pratiquées dans chaque cas. Nous consignons les variations de la plupart des caractéristiques de ces courbes dans le tableau suivant :

Variation des valeurs de :	C... (J.), obs. I	B... (G.), obs. II.	D... (R.), obs. III.
L'hypoglycémie post-hyperglycémique	0,84 — 1,03	0,71 — 0,96	0,81
La flèche d'hypoglycémie	0,07 — 0,37	0,03 — 0,49	0,19
Temps d'apparition de la flèche d'hypoglycémie	135' — 225'	90' — 120'	165'
Durée de la phase d'hypoglycémie (dans les courbes où elles sont mesurables)	35'	25'	50'
Rapport de la flèche d'hypoglycémie à la glycémie basale	7,4 — 30,5 %	4 — 38 %	19 %

Pour donner le qualificatif d'hypoglycémique à la phase de chute glycémique qui suit la phase d'hyperglycémie, il est nécessaire que le taux glycémique minimum obtenu soit inférieur à celui de la glycémie basale. Dans la première courbe des cas I et II, cette éventualité ne se produit pas. Le chiffre d'hypoglycémie minima post-hyperglycémique est supérieur de 0,27 et 0,20 à la glycémie basale pour les cas I et II.

En résumé, dans les deux premiers cas, les courbes d'hypoglycémie post-hyperglycémique sont très variables. Tantôt la glycémie minima post-hyperglycémique reste supérieure

à la glycémie basale, et la courbe affecte le type prédiabétique; tantôt la courbe d'hypoglycémie est minime, tantôt elle est normale, comme dans le troisième cas.

La valeur et le temps d'apparition de l'hypoglycémie minima post-hyperglycémique, la flèche d'hypoglycémie et l'angle de chute glycémique sont variables dans d'assez larges proportions pour un même malade. Tout comme l'hyperglycémie basale et maxima, l'*hypoglycémie insulinique ou post-hyperglycémique*, dont la caractéristique la plus fidèle est représentée par l'angle de chute glycémique, est variable d'une épreuve à l'autre chez ces deux sujets.

D. — INTERPRETATION DES FAITS

S'agit-il d'erreurs de technique ?

Certes, les épreuves d'hypoglycémie insulinique et d'hyperglycémie adrénalinique n'ont pas été pratiquées dans des conditions identiques et sous le contrôle de témoins normaux de même âge et de même poids. Mais nous ne les avons pas comparées chez nos sujets. Dans des conditions identiques chez quatre témoins nous avons trouvé, après ingestion glucosée, quatre courbes d'hyperglycémie normales.

Le régime alimentaire de nos malades n'a pas varié, et sa teneur en hydrates de carbone n'était ni excessive ni inégale. Nos deux premiers malades ont légèrement maigri (800 g.) deux mois après leur entrée. Les courbes d'hyperglycémie faites à cette époque étaient redevenues normales. On sait que l'hypo-alimentation donne au contraire des courbes du type prédiabétique.

On pourrait penser que des *excitations du pancréas par des ingestions glucosées répétées à court intervalle* déclenchent une vague insulinienne de plus en plus précoce et intense, réduisant progressivement d'autant l'aire d'hyperglycémie. Si les épreuves d'hyperglycémie furent nom-

breuses, leur espacement ne fut dans aucun cas inférieur à dix jours. D'autre part, l'épreuve de Traugott montre que l'effet Staub ne se produit pas. De même l'hypoglycémie post-hyperglycémique ne fut pas de plus en plus accentuée.

On peut invoquer enfin un *déséquilibre vago-sympathique et hormonal* conditionnant la variabilité des réponses pancréatiques. L'équilibre vago-sympathique de nos malades paraît normal le jour où nous l'avons exploré. Leur réflexe oculo-cardiaque à tendance légèrement vagotonique n'est pas inversé par l'épreuve de l'adrénaline. Celle-ci ne déclenche pas une vague hyperglycémiant du type diabétique, sauf dans le cas III. Dans le second cas, au contraire, l'hyperglycémie adrénalinique est minime. Ce fait, joint à une hypoglycémie insulinique marquée avec lenteur de la phase de restauration glycémique, peut s'expliquer par la faible labilité des réserves glycogéniques ou encore par l'hyperactivité de l'hormone hypophysaire glycogénolytique, qui aurait épuisé les réserves.

Il convient de rapprocher ces faits de ceux que l'on observe dans les surcharges glycogéniques et graisseuses du foie. Les polycories s'accompagnent de troubles très variables du métabolisme des glucides, tantôt du type de ceux que l'on observe dans l'insuffisance surrénale, tantôt du type de l'insuffisance du pancréas interne. Dans le premier cas, on observe de l'hypoglycémie basale, une faible hyperglycémie basale, une forte insulino-sensibilité. Dans le second cas, on constate de l'hyperglycémie basale, une forte hyperglycémie adrénalinique et une certaine insulino-résistance. Debré signale qu'on a vu succéder et alterner dans un même cas ces manifestations diamétralement opposées. Dans l'observation de Biedemann et Heits, la glycémie basale variait de 0,46 à 0,60 et l'hyperglycémie provoquée après ingestion de glucose atteignait 3 g. 22 après 90 minutes. L'ingestion de 100 grammes de glucose ne s'accompagnait pas de glycosurie. Unshelm signale des lésions ostéoporotiques; Debré, une fracture pathologique du fémur chez des polycoriques.

Ces analogies curieuses méritaient d'être signalées, mais ne doivent pas faire oublier les aspects cliniques très différents des polycories et des xanthomatoses. Il serait certainement intéressant de rechercher la teneur en glycogène du foie et des xanthomes osseux de la maladie de Schüller-Christian. Ces recherches peuvent apporter des données importantes dans l'interprétation du trouble du métabolisme des glucides que nous avons constaté. Quoi qu'il en soit, dans les polycories, on interprète ces faits par une insuffisance de la glycogénolyse, elle-même fonction de perturbations endocriniennes où le pancréas et la surrénale joueraient un rôle primordial.

Cependant, on connaît depuis longtemps l'association de xanthomes cutanés et de diabète sucré. Poussant plus loin les faits, nous notons une glycémie basale faible et instable (0,74-0,93) chez un malade atteint de xanthome généralisé non diabétique (Abrami). Ceci laisse entrevoir les répercussions possibles ou les associations de troubles du métabolisme des hydrates de carbone avec ceux des graisses et même des protides (Abrami, Laudat, Machebœuf). C'est ce qui nous a conduit à étudier, dans une épreuve de Bürger modifiée, les variations respectives de la glycémie en fonction de la cholestérolémie et de la lipémie.

La théorie invoquant l'origine antéhypophysaire de la réaction prédiabétique constatée est très séduisante. Gigon cite chez une femme de 48 ans la coexistence d'un syndrome de Schüller-Christian avec des xanthomes cutanés et un diabète sucré. Or, cette malade était acromégale; sa glycémie à jeun était de 2,05, sa glucosurie quotidienne de 15 à 20 grammes, son acétonurie quotidienne, 2 g. 5. Avec un régime à 100 grammes d'hydrates de carbone et 15 unités d'insuline, ce petit diabète est facilement réduit. Dans ce cas, la selle turcique était nettement agrandie. Dans notre cas, on note des lésions radiologiques de la selle turcique. Dans la première observation, on constate un retard de croissance; dans la seconde, un diabète insipide; dans la

troisième, ces deux syndromes. L'atteinte hypophysaire ou infundibulo-tubérienne paraît indiscutable. Il en est de même dans les cas de Gross et Stiefel et de Krauss et Barth, où il y a coexistence du retard de croissance et du diabète insipide. Par contre, dans le cas de Dreyfus, le retard de croissance est minime. La malade de Layani ne paraît présenter aucun symptôme clinique et radiologique de lésion hypophysaire, bien que le début de la maladie paraisse avoir été très précoce. L'atteinte hypophysaire n'est donc pas absolument constante.

Les diabètes hypophysaires sont, en général, insulino-résistants, et nos malades présentent, au contraire, une sensibilité normale ou exagérée à l'insuline. Ceci ne paraît pas être un argument suffisant. Il ne s'agit, en effet, dans les cas étudiés, que de réactions prédiabétiques et non de diabète vrai.

La variabilité, l'intermittence de cette réaction prédiabétique, est donnée généralement comme caractéristique des glycosuries hypophysaires. Elle s'oppose à l'immuabilité de la lésion et des autres signes accompagnateurs. Mais dans le cas de Tate, le diabète insipide n'était-il pas lui-même spontanément intermittent ?

L'atteinte anté-hypophysaire est expliquée par une infiltration ou une compression de la glande pituitaire. Les fonctions de celle-ci peuvent être inhibées ou excitées. Si l'on admet l'origine hypophysaire des troubles glycémiques, on devrait constater un certain parallélisme d'activité des diverses fonctions hypophysaires. Cela est vrai pour le cas de Gigon (diabète sucré avec acromégalie), pour le cas de Hochstetter (hypoglycémie à jeun et syndrome de Simmonds). Par contre, dans nos cas II et III, il est difficile de concilier les troubles paradiabétiques qui traduisent une hyperactivité antéhypophysaire avec le retard de croissance qui révèle une insuffisance sécrétoire d'hormone somatotrope. Dans notre cas III, nous constatons, à côté de signes traduisant le déficit antéhypophysaire (nanisme, infantilisme

génital) et le déficit hypophyso-tubérien (syndrome adiposo-génital, diabète insipide), des signes d'hyperactivité hypophysaire, tels que l'hyperglycémie alimentaire excessive. Signalons que cette coexistence de troubles prédiabétiques chez un adiposo-génital est très rare. Dans ce syndrome, il y a, au contraire, une augmentation de la tolérance hydrocarbonée.

Il existe donc au niveau de l'hypophyse, comme en beaucoup d'autres glandes, des exemples d'insuffisance et d'hyperactivité fonctionnelles dissociées ou associées.

Depuis Anselmino et Hoffmann, on admet qu'il existe dans l'antéhypophyse deux facteurs antagonistes, l'un hyperglycémiant constitué par l'hormone contra-insuline, l'hormone glycogénolytique et l'hormone hyperglycémiante ultrafiltrante, l'autre hypoglycémiant par l'intermédiaire de la pancréato-stimuline. En définitive, le système hyperglycémiant l'emporte nettement par le nombre, l'abondance et l'activité de ses hormones. Cette prédominance persistera encore dans les altérations hypophysaires minimales. Quant à la variabilité de l'intensité de l'état prédiabétique chez un même sujet, elle s'explique par la régulation nerveuse qui s'exerce par les connections neuro-végétatives reliant l'hypophyse aux centres infundibulaires.

Cependant, Maranon estime, avec le plus grand nombre des auteurs, que dans la glycorégulation le rôle hyperglycémiant de l'antéhypophyse reste médiocre, et en tout cas se trouve sur le même plan que celui de la surrénale et de l'hypophyse.

Il serait donc aventureux de définir exactement la cause du trouble du métabolisme hydrocarboné. Cependant, la théorie de l'atteinte antéhypophysaire reste la plus acceptable, bien que les lésions de la glande, pour être très fréquentes, ne soient pas absolument constantes (Layani).

E. — CONCLUSIONS

Il existe assez fréquemment des troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans la maladie de Schüller-Christian. *Parfois évidents dans le cas unique de Gigon, ils sont le plus souvent latents, caractérisés par une instabilité de la glycémie basale et des tests d'hyper et d'hypoglycémie provoquée.*

Dans l'état actuel de nos connaissances, ces épreuves nous font constater un *vice de la glycorégulation*.

La variabilité des résultats d'épreuves pratiquées dans des conditions identiques peut s'expliquer par une *variabilité des réponses du système neuro-végétatif* réglant l'équilibre endocrinien. Dans un cas, *le foie* joue un rôle par ses *réserves glycogéniques* épuisées par l'hormone hypophysaire glyco-génolytique ou difficilement mobilisables. Enfin, on peut suspecter une *participation antéhypophysaire* importante dans la plupart des cas.

Ces conclusions appellent des réserves. Le mécanisme de la glycorégulation est très complexe. Il comporte encore beaucoup d'inconnues. Les moyens dont nous disposons pour l'étudier sont très imparfaits et n'explorent pas le milieu interstitiel ou tissulaire.

IV. — Etude du métabolisme des protides.

1° NOS RÉSULTATS.

	10 mai 1937 C... (J.), obs. I.	7 janv. 1938 C... (J.), obs. I.	6 déc. 1937 B... (G.), obs. II.	8 janv. 1938 B... (G.), obs. II.
Protéines totales	63,2	84,6	71,90	72
Sérine	34,8	52,2		48
Globuline	28,3	32,4		24
Rapport $\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}}$.	1,23	1,5		2

2° AUTRES RÉSULTATS.

Sur 10 observations, le rapport sérine-globuline est normal 5 fois, élevé 4 fois, abaissé 1 fois. Les chiffres extrêmes notés vont de 1,23 (Boisserie-Lacroix, obs. I) à 3,8 (Bazy et Malgras).

Les protéines totales varient de 109,7 (Lesné) à 60,5 (Merrill et Paige), la sérine de 60,33 (Lesné) à 34,85 (Boisserie-Lacroix, obs. I) et la globuline de 32,4 (Boisserie-Lacroix, obs. I) à 13,95 (Bazy et Malgras). L'urée sanguine est de 0,60 dans le cas II de Lesné. Elle est normale, de même que la constante d'Ambard et l'épreuve d'élimination à la phénol-sulfone-phtaléine dans les autres observations.

Les taux d'azote uréique, protidique, ne peuvent être rapportés en raison du petit nombre de résultats. L'acide urique a été trouvé normal quatre fois.

Dans les observations I et II de Melli, le Δ crioscopique était normal ($-0,572^\circ$ et $-0,567^\circ$), mais la pression oncotique nettement très élevée (51 cm. H₂O et 48 cm. H₂O). Dans ces deux cas de diabète insipide, on peut supposer avec l'auteur qu'il y a une certaine hydrophilie du plasma tendant à la déshydratation des tissus. Dans ces deux observations, la réserve alcaline et le pH étaient sensiblement normaux.

Dans notre cas I, le coefficient de Maillard-Lanzenberg était élevé (13,7).

Ces résultats très différents les uns des autres ne permettent aucune conclusion.

Au cours de l'épreuve d'hypercholestérolémie et d'hyperlipémie provoquée, Layani a remarqué que, chez son malade, le taux des protides totaux était pratiquement constant, comme chez un témoin normal.

V. — Métabolisme de l'eau et des chlorures.

Le diabète insipide n'est pas absolument constant. Il manque 10 fois sur 31 cas. De plus, il peut être intermittent,

comme dans le cas de Tate. L'épreuve de la soif est mal supportée; elle s'accompagne d'un accroissement de la densité urinaire. Lesné, Arnaud et Pagès, après avoir fait ingérer 500 cm³ d'eau à leurs malades, constatent une courbe d'isurie. Le malade de Pende, après une ingestion de 1.500 cm³, urine 2.000 cm³. Dans les mêmes conditions, après une injection de rétropituitrine, il urine 500 cm³; après une injection de novasurol, 1.700 cm³, et, après une injection d'atropine, 2.000 cm³.

Le diabète insipide coexiste avec un ascite dans le cas de Merrill et Paige, de Lichty. Après la prise nasale de 2 centigrammes de poudre d'hypophyse, le malade de Lesné fait un anasarque avec réduction brutale de la diurèse.

La plupart des auteurs et nous-même avons trouvé normal le temps de résorption de la boule d'œdème, sauf dans notre cas III, où il est très court.

Les chlorures totaux, le chlore globulaire, le chlore plasmatique et leur rapport ont souvent été trouvés normaux, chez les malades atteints ou non de diabète insipide. Cependant, la chlorémie totale des deux malades de Melli, atteintes de diabète insipide, était de 7 g. 25 et 6 g. 45 p. 1.000.

Dans notre cas I, où ce dernier symptôme manquait, les épreuves de dilution et de concentration étaient normales.

L'ingestion modérée de chlorure de sodium (2,5) n'augmente pas la diurèse (Grosh et Stiefel). Par contre, l'ingestion de 10 grammes de sel est suivie pendant deux jours d'une augmentation de la diurèse et d'une augmentation de la concentration des chlorures urinaires (0,02 à 0,05 p. 1.000), par ailleurs entièrement et rapidement éliminés (Hochtetter).

Le diabète insipide est sous la dépendance constante de lésions xanthomateuses infundibulo-tubériennes, aussi la ponction lombaire n'a jamais été suivie de réduction de la polyurie.

VI. — *Variations de la calcémie, de la phosphorémie, des phosphatases, de la kaliémie et de la natrémie.*

La calcémie varie de 210 milligrammes (Melli) à 85 milligrammes (Gigon). Sur 26 cas, la calcémie est 6 fois diminuée, 6 fois normale, 14 fois augmentée. Chez un même malade, le taux de la calcémie n'est pas stable, sauf dans le cas de Sosman, qui le trouva 3 fois à 125 milligrammes. Les écarts les plus importants sont relevés par Melli (34 mg.), par Lesné (22 mg.), par Rathery (13 mg.), par nous dans le cas II (11 mg.). Dans nos trois cas, le calcium ionisé était normal. Sous l'influence de l'extrait parathyroïdien, le calcium s'élève de 20 milligrammes dans l'observation de Pickham et Joël. Par contre, la radiothérapie abaisse le taux de la calcémie. Dans les deux cas de Melli, où la valeur de la calcémie (210 et 151 mg.) est comparable à celle que l'on trouve dans la maladie de Recklinghausen, le bilan calcique est cependant négatif.

La phosphorémie est 5 fois normale, 5 fois augmentée, 2 fois diminuée. Dans nos trois cas et celui de Layani les phosphatases sont normales, elles sont fortement augmentées pour Schelling et Voshel (8,4 unités Bodansky) et pour Melli.

De l'ensemble de ces résultats, il ressort que les taux de la calcémie et de la phosphorémie sont variables. Nous pensons que chaque poussée xanthomateuse entraîne une désintégration osseuse, et, par suite, une élévation de la calcémie. Au contraire, quand le processus a tendance à guérir, la calcémie baisse. C'est ce qui se passe avec le traitement radiothérapique après lequel on note des recalcifications des lacunes.

La calcémie et les phosphatases n'atteignent qu'exceptionnellement les taux excessifs qu'on trouve dans la maladie de Recklinghausen; aussi estimons-nous que c'est un bon signe différentiel pour faire le diagnostic de certaines xanthomatoses osseuses.

Dans nos deux derniers cas, le potassium (0,20 et 0,18) et le sodium (3,54 et 3,55) étaient normaux, de même que dans les deux cas de Melli. Le sodium varie de 2,64 à 3,56 dans le cas de Gigon. On note une forte augmentation du taux du magnésium dans les deux cas de Melli (49 et 38 mg.) et celui de Gigon, qui varie du reste de 13 mg. 3 à 35 mg.

CHAPITRE X

ETUDE PATHOGENIQUE

Nous ferons un bref rappel de la pathogénie de certains symptômes, puis nous envisagerons les différentes hypothèses qui tentent d'expliquer la genèse de la xanthomatose osseuse et crânio-hypophysaire.

L'exophtalmie, pour Schüller, était due à l'abrasion de la partie externe de l'arcade sourcilière. En réalité, la protrusion oculaire est causée par des masses xanthomateuses comblant l'orbite et venant de ses parois. Certes, on peut voir des destructions étendues de l'arcade sourcilière et de la paroi externe, mais le plus souvent le xanthome vient de la voûte orbitaire. Celle-ci s'affaisse d'autant plus facilement qu'elle est très mince et qu'elle supporte tout le poids de la partie antérieure des lobes frontaux. La pyramide orbitaire ainsi diminuée de volume peut se recalcifier en « position vicieuse », et l'œil ne peut plus alors réintégrer sa place normale, après guérison du xanthome. La stase papillaire s'explique souvent par une gêne mécanique locale de la circulation de retour et non toujours par des phénomènes d'hypertension intracrânienne. Malgré l'englobement du nerf optique et des nerfs moteurs de l'œil, il y a peu de troubles fonctionnels importants. Ce fait peut être expliqué par la consistance molle du xanthome.

Le diabète insipide est dû à des lésions constantes du tubercineum, de l'infundibulum ou du lobe postérieur, qui sont infiltrés ou comprimés par des xanthomes. De même, le retard de croissance, le syndrome de Simmonds du cas de

Hochstetter-Veit et le diabète avec acromégalie du cas de Gigon s'expliquent aisément par des lésions antéhypophysaires. Cependant, dans le cas de Pickhan et Joël, la destruction radiologique complète de la selle turcique n'était accompagnée d'aucun symptôme clinique d'atteinte hypophysaire.

Dans le névraxe, la démyélinisation paraît proportionnelle à l'importance du dépôt de cholestérine adjacent. Ceci ne prouve pas absolument que ces xanthomes soient sous la dépendance de mutations locales du cholestérol du tissu nerveux. Nous pensons plutôt que la démyélinisation et les dégénérescences cellulaires sont secondaires aux dépôts cholestéroliques.

L'accumulation de masses xanthomateuses intracrâniennes entraîne d'autant plus facilement des phénomènes hypertensifs que leur siège de prédilection est la fosse cérébelleuse. Le blocage de l'aqueduc de Sylvius est donc très probable dans ces cas. L'hypertension intracrânienne est d'ailleurs compensée pendant assez longtemps par les multiples et larges perforations de la voûte, et chez l'enfant par la facile disjonction des sutures.

La genèse du processus xanthomateux reste du domaine de l'hypothèse. Nous allons exposer les diverses théories formulées.

I. — *Théorie mécanique* (BIANCHI).

Cette théorie invoque le rôle du traumatisme. Formulée par Bianchi, elle trouve quelques arguments dans la xanthomatose osseuse localisée. Sur les 20 cas rassemblés par Habib, on trouve un traumatisme important et indiscutable dans 8 observations. Après un temps de latence variable, on constate la xanthomatose. Le traumatisme provoque un épanchement sanguin médullaire dont la résorption entraînerait une exaltation locale de l'activité du système réticulo-endothélial. La surcharge cholestérique serait secondaire, facilitée par la présence du cholestérol des globules rouges détruits.

Il est possible que le traumatisme joue un rôle de localisation vis-à-vis d'un processus xanthomateux antérieur, mais il est plus probable que son rôle est simplement révélateur.

En effet, le traumatisme est loin d'être constant. Il ne saurait expliquer des lésions multiples qui non seulement sont disséminées dans tout le squelette, mais encore dans de nombreux viscères. Cette théorie doit donc être abandonnée.

II. — *Théorie infectieuse* (THOMPSON).

Quelques auteurs ont constaté dans la dysostose une fièvre irrégulière qu'ils n'ont pu expliquer. D'autres ont constaté des suppurations lacunaires, apparaissant parfois d'emblée sous le masque d'une ostéomyélite (Arnaud et Pagès). Dans un cas, l'hémoculture a été positive au streptococcus viridans, et à l'autopsie on a constaté une endocardite. Anitschkow, introduisant sous la peau de petits corps étrangers infectés par des staphylocoques, constate la suppuration entraînant une nécrose tissulaire. Celle-ci amène une libération locale de cholestérine que des macrophages histiocytaires résorbent. Le foyer se transforme en amas xanthomateux. Il est vrai que Anitschkow a obtenu le même résultat avec des corps étrangers stériles imbibés d'essence de térébenthine. Dans le protoplasme de cellules réticulaires géantes trouvées dans le sang circulant, Mlle Esser a remarqué à plusieurs reprises la présence de cocci ronds ou ovalaires, isolés ou groupés en diplocoques. Dreyfus qui a fait les mêmes constatations pense qu'il s'agit d'artéfacts.

Dans le cas de Rowland, six hémocultures sur milieu aérobie et deux hémocultures sur milieu anaérobie furent négatives. Le sang de ce même malade fut inoculé à plusieurs reprises au cobaye sans résultats. Dans notre cas I, l'hémoculture sur bouillon ascite faite en période fébrile et la culture sur ce même milieu d'un fragment de xanthome crânien prélevé aseptiquement ont été négatives. L'inocu-

lation de sang au cobaye ne fut suivie d'aucun résultat. Nous avons greffé sous la peau d'un autre cobaye un fragment de xanthome prélevé aseptiquement. A l'autopsie, le dépôt xanthomateux s'était résorbé et l'animal était apparemment sain.

Les maladies éruptives les plus diverses sont banales dans le jeune âge. Quelques auteurs ont invoqué le rôle irritatif qu'elles pouvaient avoir dans l'hyperplasie réticulo-endothéliale.

La syphilis ne paraît jouer aucun rôle. Sur 42 cas, les réactions de Bordet-Wassermann, de Hecht, de Meinicke, de Kahn ou de Sachs-Georgi n'ont été qu'une fois fortement positives dans le cas de Mac Worther. Le malade était porteur d'une aortite.

La cuti-réaction a été négative 13 fois sur 18 cas. Le malade de Santoro a présenté un pneumothorax spontané et plusieurs bacilloscopies positives. Chez le malade d'Herzenberg et dans notre première observation, la cuti-réaction, d'abord négative, est devenue faiblement positive au bout de six mois. La tuberculose comme toutes les infections précédemment signalées, ne nous paraît jouer aucun rôle.

La suppuration des xanthomes se ferait donc à la faveur d'une infection de voisinage (lésion cutanée infectée, otite dans le cas de Lesné) ou d'une septicémie.

III. — *Théorie métabolique.*

Actuellement, *presque tous les auteurs* admettent, depuis Rowland, que la *maladie xanthomateuse* est due à un *trouble du métabolisme des lipides* et plus particulièrement de la *cholestérine et de ses éthers*. Elle doit donc être classée dans le groupe des *dislipidoses* (Epstein), ou mieux dans le groupe des « *thésaurismosis lipidiques* » (von Gierke). Ce fait est seul admis sans conteste. Les divergences apparaissent lorsqu'il s'agit de préciser la genèse de ce trouble métabolique.

Tout d'abord, a-t-on le droit de séparer, avec von Gierke, les thésausismosis glycogéniques (polycories) des thésaurismosis hétérosidiques (maladie de Gaucher), des thésaurismosis phosphatidiques (maladie de Niemann - Pick) ou cholestéroliques (maladie de Schüller-Christian et xanthomatoses) ? Dans les polycories, on peut voir, d'après Debré et Semelaigne, l'association de troubles du métabolisme des glucides et des lipides. Nous savons d'ailleurs qu'une alimentation riche en glucides provoque un accroissement pondéral par stockage des graisses. On admet que ces lipides de réserve sont formés en grande partie aux dépens des glucides. La kérasine trouvée dans la maladie de Gaucher est un glucide de la famille des hétérosides (Blanchetière). Dans un cas de maladie de Schüller-Christian, on a noté la surcharge glycogénique du foie. Dans notre cas II, la glycogénolyse est troublée. Enfin, nous avons remarqué la fréquence des troubles du métabolisme des glucides. Il est vrai que ces troubles sont peu marqués et latents. *Il semble donc y avoir des associations et peut-être des relations entre les altérations du métabolisme des glucides et des lipides.* On fait les mêmes constatations dans des maladies très différentes, telles que le diabète et la lithiase biliaire. C'est donc un phénomène d'ordre général dans les maladies de la nutrition. On ne doit donc pas s'étonner de le trouver à nouveau dans les maladies de thésaurisation et en particulier dans les xanthomatoses. C'est pourquoi il serait intéressant de rechercher systématiquement la teneur en glycogène du foie, des muscles et des xanthes dans la maladie de Schüller-Christian. La plupart des auteurs pensent néanmoins que, dans la xanthomatose crânio-hypophysaire, il y a avant tout un trouble du métabolisme du cholestérol et de ses éthers. Le trouble du métabolisme des glucides paraît pour le moins inconstant et ne saurait avoir qu'une importance secondaire. Nous pensons qu'il est dans une large mesure subordonné aux lésions antéhypophysaires, elles-mêmes consécutives aux dépôts xanthomateux.

En ce qui concerne la surcharge xanthomateuse, deux théories s'affrontent.

1° LA THÉORIE HUMORALE.

Rowland pense que l'hypercholestérolémie est le phénomène primitif et l'hyperplasie du tissu réticulo-endothélial n'est que la conséquence de la précipitation du cholestérol dans les tissus.

Les arguments les plus importants sont d'ordre histologique. On note des zones de précipitation cholestérolique sous forme de gouttelettes ou de cristaux se faisant en dehors ou dans des cellules du tissu considéré sans qu'on observe de réaction du tissu réticulo-endothélial. Ces aspects de précipitation diffuse et discrète ont été observés surtout dans le système nerveux (van Bogaert).

Cette précipitation se fait principalement le long des parois vasculaires et dans des tissus très vascularisés, comme la moelle osseuse. Ceci fait penser que le cholestérol ainsi précipité vient du sang.

Enfin, c'est l'hétérogénéité de la réaction phagocytaire. Cette dernière n'est pas entièrement due au système réticulo-endothélial. Marinesco a vu que les cellules spumeuses pouvaient provenir des cellules lymphoïdes et même des lymphocytes. Van Bogaert a constaté que les grandes cellules gliales isolées ou associées en synplasmes gliaux pouvaient se charger de cholestérol.

En effet, dans les centres nerveux, le tissu réticulo-endothélial n'existe qu'au niveau des gaines vasculaires. S'il s'agissait uniquement d'une maladie primitive du système réticulo-endothélial, on ne devrait pas observer ces images de neuroglie engraisée. Par contre, si on suppose que le trouble primitif est humoral, on comprend que ces cellules gliales suppléent à un système réticulo-endothélial peu abondant et mal réparti au niveau des centres nerveux.

Les difficultés réapparaissent lorsqu'il faut démontrer

le trouble humoral. L'hypercholestérolémie invoquée par Rowland manque dans la moitié des cas. D'autres après lui ont pensé qu'elle était intermittente et n'existait que lors des poussées évolutives de la maladie. Il est exact que certains malades présentent des alternances de cholestérolémie normale et d'hypercholestérolémie (Sosman).

Nous avons vu qu'il n'y avait aucun parallélisme entre l'évolution de la maladie et le taux de la cholestérolémie qui n'a aucune valeur pronostique. Alors on a pensé que si la cholestérolémie basale n'avait aucune signification, l'hypercholestérolémie alimentaire devait être plus intense chez ces sujets. Nous avons vu qu'il n'en est rien. Snapper, Layani et nous-même avons constaté que l'hypercholestérolémie alimentaire était soit normale, soit abaissée et retardée; on peut en déduire que, chez ces sujets, l'assimilation du cholestérol et des graisses est normale, ou diminuée ou retardée.

Lœper, Tixier, de Sèze et Eck, constatant que l'hypercholestérolémie était loin d'être constante chez les sujets atteints de surcharges tissulaires cholestéroliques, ont invoqué un défaut de solubilité du cholestérol sanguin. Ils ont imaginé la plupart des réactions que nous avons expérimentées. Seul le pouvoir cholestérolitique jouit d'un certain crédit. Les variations du pouvoir cholestérolitique paraissent concorder dans une certaine mesure avec les améliorations cliniques spontanées ou thérapeutiques. Cette méthode ingénieuse explique en particulier que les variations du pouvoir cholestérolitique sont totalement indépendantes du taux de la cholestérolémie.

Nous avons vu les contradictions relevées lors de l'étude des variations de la sérine, de la globuline et de leur rapport. Les variations de l'équilibre acide-base sont insuffisantes à expliquer le phénomène précipitant. Enfin, on peut imaginer qu'il existe dans de tels sérums une substance qui favorise la précipitation du cholestérol. L'étude de la floculo-réaction permet d'éliminer cette hypothèse. En regard de

la complexité du métabolisme du cholestérol, nous devons nous méfier d'une explication trop simpliste. La valeur du pouvoir cholestérolitique a d'ailleurs été récemment contestée par Pesquier. Il faudrait, en effet, étudier si le pouvoir cholestérolitique négatif parfois rencontré chez des sujets normaux s'accompagne réellement de précipitations cholestéroliques.

On a alors cherché la cause de ce trouble du métabolisme des lipides dans un dysfonctionnement des diverses glandes endocrines. Toutes ont été incriminées tour à tour. Nous avons vu que leur altération histologique est inconstante en dehors de l'infiltration cholestérolique. La sclérose des glandes à sécrétion interne paraît secondaire à l'atteinte hypophysaire dans le cas de Veit, qui constate un syndrome de Simmonds. Les parathyroïdes jouent un rôle important. Elles doivent régler, dans une certaine mesure, la désintégration osseuse périlacunaire à la demande de l'extension xanthomateuse. Aussi peut-on expliquer les variations de la calcémie et de la phosphorémie. Les taux de calcium et de phosphore sanguin et les valeurs de la phosphatase sont cependant très inférieurs à ceux qui ont été trouvés dans la maladie de Recklinghausen.

Le pancréas par l'insuline et la thyroïde par la thyroxine réduisent le taux du cholestérol sanguin. Les xanthomes bénéficieraient dans une certaine mesure de l'emploi de ces hormones. On n'a pas constaté d'insuffisance thyroïdienne dans la dysostose. Le métabolisme basal varie de + 92 p. 100 (Freemann-Dahl) à — 92 p. 100 (Rathery). Sur 9 cas, il a été trouvé 6 fois normal, 1 fois très augmenté et 2 fois abaissé. On n'a noté qu'une fois la sclérose pancréatique. Les flots de Langherans sont par ailleurs histologiquement normaux et les troubles du métabolisme des glucides ne sont ni constants, ni très marqués.

Le rôle du thymus ne peut être invoqué chez l'adulte, qui est parfois atteint de xanthomatose osseuse.

Les lésions histologiques de la surrénale sont très incons-

tantes. D'ailleurs, pour certains auteurs, si le cortex surrénal et le corps jaune seraient générateurs d'hypercholestérolémie, pour d'autres ils ne feraient que stocker le cholestérol. Celui-ci est, par ailleurs, indispensable à l'élaboration de certaines hormones (folliculine, lutéine, cortine surrénale) et de certaines vitamines (ergostérol).

C'est surtout l'hypophyse qui a été incriminée. Son atteinte explique indubitablement le retard de croissance, l'acromégalie, le diabète sucré, le syndrome de Simmonds. Les lésions infundibulo-tubériennes créent de même le diabète insipide et le syndrome adiposo-génital. Par ses stimulations, l'hypophyse agit indirectement sur les autres glandes à sécrétions internes. Elle sécréterait une hormone acétonémiant. Pour Parhon, il existerait même une hormone rétrohypophysaire mobilisant le glycogène hépatique et favorisant dans ce même organe l'accumulation des graisses. Cependant, la glande parfois comprimée est assez souvent saine et non infiltrée. La région hypophysaire, l'hypophyse et les centres infundibulo-tubériens étaient indemnes de toutes lésions dans les cas de Marinesco et de van Bogaert. La théorie hypophysaire de Schüller ne peut donc être défendue.

D'autres auteurs ont invoqué des altérations du mécanisme neuro-régulateur. Brocard montre qu'en traumatisant le splanchnique on provoque en trois jours une surcharge graisseuse du foie. Mlle Deflandre et Wertheimer montrent que la section médullaire entre D² et D⁷, où l'énervation hépatique supprime la surcharge graisseuse phloridzinique. Le système nerveux végétatif semble dans une certaine mesure régir le métabolisme des lipides. Ces faits ont été contrôlés par Loevy, Mosony, Erbe et von Hasselbach. Nous avons vu que les lésions neurologiques sont loin d'être constantes. Les faits expérimentaux signalés ne valent que pour l'explication de certaines surcharges graisseuses du foie, et non pour les xanthomatoses. Il est cependant possible que les centres neuro-végétatifs infundibulaires soient irrités par les lésions xanthomateuses de voisinage.

Il nous faut envisager le rôle du foie. Bazin, Hutchinson, Potain, ont, dès 1877, remarqué la grande fréquence du xanthome et du xanthélasma chez les hépatiques. Le foie joue un rôle primordial dans le métabolisme du cholestérol et des graisses. Il a une fonction adipofixatrice (Drosdorff) et une fonction adipogénétique aux dépens des hydrates de carbone (Mlle Deflandre).

Des régimes pauvres en cholestérol et riches en graisses augmentent la cholestérolémie (Widal et Laudat). Cette transformation des graisses en cholestérol est possible pour André, qui constate l'existence du squalène, composé chimique intermédiaire aux acides gras et au cholestérol. L'ingestion du squalène augmente la cholestérolémie (Channon). Carbone, puis Valdvogel, montrent que le foie abandonné à l'autolyse aseptique en présence de lécithine s'enrichit fortement en cholestérol. Le foie, perfusé avec un sang riche en cholestérol, fixe ce dernier. Le foie aurait également une fonction lipopexique.

Il peut transformer une quantité importante de graisses, d'acides gras ou de lécithines en cholestérol. Or, nous avons vu que les rapports cholestérine sur lipides totaux et cholestérine sur lécithines n'étaient pas constamment augmentés. De même, au cours de l'ingestion d'un repas de graisses, le rapport cholestérine sur lipides totaux varie dans des limites normales. Dans la maladie de Schüller-Christian, il est cependant difficile de dénier aux lipides totaux tout rôle dans la genèse de l'hypercholestérolémie.

Pendant l'absorption, 55 à 70 p. 100 du cholestérol ingéré est éthérifié, malgré la présence de petites quantités d'acides gras. Cette fonction d'éthérification diminue considérablement dans l'ictère grave. Epstein pense que la forte proportion d'éthers du cholestérol au niveau des xanthomes serait caractéristique de la maladie de Schüller-Christian. On pourrait croire que, dans cette maladie, le foie produirait une trop forte proportion d'éthers du cholestérol. Au niveau des xanthomes, nous avons vu que le pourcentage d'éthérifi-

cation du cholestérol n'est pas constamment élevé. Il en est de même dans le sang. Au cours d'une épreuve de Bürger, Layani a montré que le pourcentage d'éthérification mesuré quatre fois en 24 heures était normal et constant. Cette théorie ne peut donc être adoptée.

Si nous cherchons à discerner à quel moment le cycle du cholestérol devient perturbé chez le xanthomateux, nous voyons que la précipitation de ce cholestérol sera en rapport avec sa rétention dans l'organisme ou sa mauvaise utilisation par les tissus. Or, cette rétention exige un défaut d'utilisation et d'élimination, puisque l'absorption des graisses et du cholestérol a été trouvée normale dans nos deux cas.

Cependant, l'excès d'apport en graisses et en cholestérol joue un rôle, puisqu'un régime qui en est privé améliore indiscutablement les malades atteints de dysostose hypophysaire. Un petit bacillaire a présenté un xanthome frontal avec cholestérolémie à 2 g. 13 après une longue série d'injections de chlorhydrate de choline (Boisserie-Lacroix). Lebedeff et Basten ont obtenu des xanthomes après injection intradermique de cholestérine. L'ingestion de régimes riches en graisses rendent les lapins hypercholestérolémiques (Mauriac et Servantie). Schaff a fait les mêmes constatations. Après ingestion et injection de lanoline, ses lapins présentent des xanthomes cutanés, un arc sénile cornéen, de la surcharge graisseuse du foie. Il y a une augmentation nette de la lipémie et du rapport $\frac{\text{cholestérine combinée}}{\text{phosphore des phosphatides}}$, qui passe de 0,74 à 4,53. Pour Schaff, l'augmentation constante de ce rapport serait caractéristique du xanthome, et ses variations seraient en relation directe avec l'évolution des lésions. De plus, il montre que les lésions hépatiques provoquées expérimentalement n'ont aucune influence nette sur l'évolution des xanthomes. Le traumatisme n'a qu'une valeur secondaire et inconstante dans la production locale des lésions xanthomateuses.

Mais le lapin, contrairement à l'homme, n'élimine pas la cholestérine. Ainsi donc, pour produire un xanthome, il faut non seulement un excès d'apport en graisses, mais surtout un défaut d'élimination du cholestérol, dont le principal émonctoire est la voie biliaire. Il est vrai qu'il faut tenir compte de la réabsorption intestinale d'une petite partie des divers constituants de la bile (cycle entéro-hépatique).

La cellule hépatique a la propriété de transformer une partie du cholestérol en acides et sels biliaires (Grigaut). Chez nos deux premiers malades, la proportion du cholestérol et des sels biliaires par rapport aux pigments est notablement diminuée. Cependant, il n'y a pas de calculs dans la vésicule, et le cholestérol a été dosé sur une bile non filtrée. Bien que nous ne connaissions pas la quantité de bile excrétée en 24 heures, nous pensons que la quantité de cholestérol éliminé en nature ou sous forme de sels biliaires est faible. Mais ce fait n'est pas constant, comme le prouve l'examen chimique de la bile du cas III. Est-ce la cause ou la conséquence de la précipitation du cholestérol au niveau du tissu réticulo-endothélial ? Nous ne saurions l'affirmer.

La fréquence de l'eczéma séborrhéique et des corps biréfringents dans les urines montre que l'organisme tend à suppléer par d'autres voies l'insuffisance d'élimination cholestérolique de l'émonctoire hépato-biliaire. Ces faits seraient plutôt en faveur d'une insuffisance biliaire monofonctionnelle déterminant secondairement le trouble du métabolisme du cholestérol. Les lésions histologiques du foie sont quasi constantes. Il est vrai que ce sont surtout les cellules de Kuppfer qui sont lésées. Chez notre premier malade, l'épreuve de la galactosurie provoquée était normale, mais le coefficient de Maillard était nettement augmenté.

L'ictère n'est noté que dans le cas de Griffith. La bilirubinémie a été normale dans 7 cas. L'urobilinurie a été constatée 3 fois sur 16 cas. La plupart des auteurs n'ont pas pratiqué d'épreuves d'insuffisance hépatique.

Le petit nombre de cas dans lesquels nous avons constaté

l'insuffisance d'élimination du cholestérol et des sels biliaires, joint à la très fréquente intégrité des autres grandes fonctions hépatiques, appellent des réserves et de nouvelles recherches de contrôle.

2° LA THÉORIE TISSULAIRE (SCHULTZ, WEMBSTER et PÜHL).

On est frappé à l'examen des préparations microscopiques par l'importance de la réaction du tissu réticulo-endothélial. On note en effet l'hyperplasie du réticulum splénique, ganglionnaire, hépatique (cellules de Kuppfer) et périvasculaire. Nous avons vu que la ponction sternale décelait dans notre cas un fort pourcentage de cellules endothéliales, dont certaines étaient en mitose.

De nombreux auteurs ont constaté dans les xanthomes des cellules histiocytaïres en caryocinèse. On note, de plus, tous les intermédiaires entre la cellule histiocytaire et la cellule spumeuse. Hœfer pratiquant la culture du tissu xanthomateux constate la prolifération de cellules étoilées anastomosées par des prolongements longs et fins. Les cultures ont pu être conservées vivantes pendant dix-huit jours. Leur « temps de latence » est très court, leur potentiel caryocinétique est élevé. Ce tissu se rapproche du tissu embryonnaire par la rapidité de sa prolifération. Pincherlé, Esser, Dreyfus, ont constaté la présence de cellules monocytaires sanguines dont certaines avaient la morphologie de cellules spumeuses. La lymphomonocytose fréquente serait le reflet de l'hyperplasie réticulo-endothéliale.

Schultz, devant l'inconstance de l'hypercholestérolémie, pense que l'hyperplasie réticulo-endothéliale est primitive et la surcharge lipidique secondaire. Cette dernière serait dans cette hypothèse un phénomène actif et non le résultat de la phagocytose du cholestérol et de ses éthers.

On a noté des dépôts primitifs cholestéroliques dans le système nerveux. Mais van Bogaert se garde bien de dire que ce sont des précipitations, et il invoque la possibilité de mutations locales du cholestérol secondaire à la destruction myé-

linique. Les réactions de neurologie engraissée se voient dans certaines dégénérescences du névraxe, et ceci explique l'hétérogénéité des cellules lipophagiques. Enfin, les xanthomes ont une disposition périvasculaire parce que le tissu réticulo-endothélial se trouve surtout dans la gaine adventicielle des vaisseaux.

Rappelons enfin que, dans les dislipidoses, il y a un trait commun : l'hyperplasie du tissu réticulo-endothélial. La cellule spumeuse a, en effet, les mêmes caractères morphologiques dans la maladie de Schüller-Christian, de Niemann-Pick, de Gaucher. Seule la substance lipoidique incluse varie. Enfin, dans les cas de Diétrich et de Berkheiser, on note un processus tumoral myélo-xanthomateux. Les auteurs l'expliquent par une activité néoplasique spéciale du tissu médullaire.

La cholestérogénèse tissulaire a de nombreux partisans. Les cultures d'organismes monocellulaires, les cultures de tissus, élaborent leur cholestérine (Soula); les tissus de jeunes rats sevrés et élevés avec une ration sans stérols s'enrichissent en cholestérol (Channon).

La cholestérogénèse intense chez les sujets jeunes diminuerait avec l'âge, l'organisme se contentant alors de compenser les pertes. Ceci expliquerait que la maladie de Schüller-Christian, de Gaucher, de Niemann-Pick, de Tays-Sachs, survienne presque exclusivement chez les enfants. La cholestérogénèse serait en rapport direct avec l'édification et la destruction cellulaire. Les foyers de cholestérogénèse sont nombreux dans l'organisme. Par la méthode des dosages comparés du sang artériel et du sang veineux, Soula a constaté que la rate et le muscle libéraient du cholestérol. La rate formerait son cholestérol aux dépens de la lyse des hématies, mais cette notion est discutée. En effet, pour Abelous et Soula, chez le chien splénectomisé, il y a baisse de la cholestérine et augmentation des acides gras. Le rôle du système réticulo-endothélial dans le métabolisme du cholestérol est diversement apprécié. Du Bois estime que ce rôle se borne

à un stockage des lipides. Ce fait s'appuie sur les expériences d'Anitschow, qui constate la surcharge secondaire du tissu réticulo-endothélial en lipides, après des régimes riches en graisses et en cholestérol. Nous avons constaté un xanthome après une longue série de piqûres de chlorhydrate de choline. Des injections intradermiques de cholestérol peuvent provoquer des nodules xanthomateux (Lebedeff et Basten). *Dans le xanthome expérimental du lapin, Schaff a vu que la formation des cellules spumeuses précède une lipoïdose cutanée extracellulaire importante.*

Par contre, pour Goebel et Goinski, le tissu réticulo-endothélial aurait un rôle actif dans la cholestérogénèse. Le blocage partiel du système réticulo-endothélial par du collargol s'accompagne d'hypocholestérolémie. La même expérience pratiquée après splénectomie exagère encore cette hypocholestérolémie. Si le système réticulo-endothélial ne jouait qu'un rôle phagocytaire, la substitution du collargol au cholestérol devrait déplacer ce dernier et provoquer de l'hypercholestérolémie. Or, c'est de l'hypocholestérolémie que l'on constate; donc le système réticulo-endothélial intervient dans la cholestérogénèse. Ces faits sont controuvés par une observation de xanthomes cutanés multiples, où ni le blocage du système réticulo-endothélial par des injections répétées de collargol, ni la splénectomie, n'ont été suivis de modifications importantes du taux de la cholestérolémie (Abrami et Laudat).

L'exploration clinique du système réticulo-endothélial a été pratiquée dans quelques observations de xanthomatose osseuse. Lesné indique une fixation de 42,3 p. 100 de rouge Congo, sans préciser la technique employée. Au bout de 34 minutes, le malade de Layani fixe 5 p. 100, et, au bout de 95 minutes, 15 p. 100 de ce même colorant. Chez nos deux malades, la fixation au bout de 60 minutes a été de 20 p. 100 dans le premier cas et de 33,3 p. 100 dans le second. La fixation normale oscille entre 50 et 70 p. 100 au bout de 60 minutes. On ne peut donc invoquer un hyperfonctionnement du

tissu réticulo-endothélial. Les faibles quantités fixées peuvent être expliquées par le blocage antérieur du tissu réticulo-endothélial par les graisses.

Cette épreuve est encore mal connue. *Sa valeur est contestée*, certains auteurs prétendant qu'une bonne partie du colorant se fixe sur les éléments figurés du sang. Le foie éliminerait 20 à 30 p. 100 du colorant dans les 7 heures qui suivent l'injection.

La technique que nous avons employée est exempte de la cause d'erreur représentée par l'hémolyse des hématies, car nous avons opéré sur du sang citraté et immédiatement centrifugé.

IV. — *Conclusions.*

L'insuffisance de nos connaissances du métabolisme du cholestérol et des lipides est due en partie aux nombreuses données contradictoires des divers expérimentateurs. La pathogénie de la maladie de Schüller-Christian et des diverses lipidoses sera fonction des progrès de la physiologie dans ce domaine.

Cependant, nous pensons que la théorie humorale est la plus vraisemblable, *l'hyperplasie réticulo-endothéliale étant secondaire à la surcharge cholestérolique*, comme semble le prouver le résultat de l'épreuve au rouge Congo.

L'insuffisance de l'élimination du cholestérol et des sels biliaires, contrastant avec une absorption normale, expliquerait cette rétention cholestérolique. L'étude plus approfondie des variations du pouvoir cholestérolitique du sérum peut expliquer la genèse de la précipitation de la cholestérine et de ses éthers au niveau des tissus.

CHAPITRE XI

CLASSIFICATION DES LIPIDOSES

Chaque auteur a proposé une classification des lipidoses.

Urbach, Melli, Pincherlé, ont multiplié les types anatomo-cliniques, et ne paraissent pas avoir tenu compte dans leur classification de la présence ou de l'absence d'hyperplasie du tissu réticulo-endothélial.

1° LIPIDOSES LOCALISÉES.

Elles comprennent le xanthélasma, le xanthome, et certaines dégénérescences xanthomatoïdes, qui, à notre avis, doivent être écartées de cette classification. Ce sont les xanthoblastomes, les pseudoxanthomes nécrobiotiques des diabétiques, la dégénération lipoidique du tissu élastique (Urbach-Kreibish).

2° LIPIDOSES GÉNÉRALISÉES.

Elles comprennent la cholestérinose d'Urbach-Kerl, la maladie de Schüller-Christian, la lipidose de Bürger-Grütz, la lipido-protéinose d'Urbach-Wiethe, la maladie de Niemann-Pick et la maladie de Gaucher.

De même, Pick distingue des formes localisées qui comprennent les formes néoplasiques et les formes symptomatiques (maladie du foie, diabète), des formes généralisées comprenant les lipidoses phosphatidiques, les lipidoses kérasi-niques, les lipidoses cholestériniques. Il exclut de cette classification des granulomes de William Chester et Erdheim.

Pour Tarentelli, il faut distinguer une lipídose cholestérique comprenant les xanthomes et la maladie de Schüller-Christian; une lipídose phosphatidique comprenant les maladies de Niemann-Pick, de Tay-Sachs, et ses variétés juvéniles (Spielmeyer-Vogt) ou adultes (Kufs) et la lipídose protéino-phosphatidique d'Urbach; enfin, une lipídose cérébrosidique représentée par la maladie de Gaucher.

La classification de von Gierke mérite d'être retenue. La kérasine étant un galactolipide, il classe la maladie de Gaucher et les polycories dans les thésaurismosis glucidiques et les maladies de Niemann-Pick et de Schüller-Christian dans les thésaurismosis lipidiques.

D'autres auteurs, tels que Bock et Viede, Helinger, Oberling, classent les maladies du système réticulo-endothélial en réticuloses de fixation, réticuloses inflammatoires prolifératives, réticuloses hyperplasiques phagocytaires, réticuloses dysplasiques malignes ou tumorales. Les dislipidoses sont classées dans les réticuloses de fixation.

Epstein adopte cette classification, mais il apporte des vues pathogéniques intéressantes. Pour lui, il y a quatre grandes classes de lipidoses : les polycories, la lipídose cérébrosidique avec la maladie de Gaucher, la lipídose phosphatidique avec les maladies de Niemann-Pick et de Tay-Sachs, enfin, les xanthomatoses cholestéroliques.

Les *cholestéroses intracellulaires* comprennent les xanthomes, le xanthélasma et la maladie de Schüller-Christian. Le dépôt cholestérolique est intracellulaire et comprend 5 à 10 fois plus d'éthers du cholestérol que de cholestérol libre. Il y a peu de dépôts cristallins et une grande abondance de cellules spumeuses.

Les *cholestéroses extra-cellulaires* comprennent la xanthomatose cérébro-tendineuse de van Bogaert et les lipidoses extra-cellulaires du type Urbach. Les dépôts cristallins prédominent, les cellules spumeuses sont moins abondantes, et surtout la proportion de cholestérol libre est de 40 à 80 fois plus abondante que celle des éthers du cholestérol.

Les dislipidoses sont cliniquement très différentes dans leurs formes typiques. Elles ont cependant de nombreux traits communs.

I. — *Au point de vue clinique*, toutes les dislipidoses donnent des ostéoporoses. C'est seulement l'intensité et la répartition des lésions osseuses qui les différencient. En particulier, il existe une forme osseuse de la maladie de Gaucher. On a signalé des lésions osseuses dans les polycories et la maladie de Niemann-Pick. Elles atteignent un très grand développement dans la maladie de Schüller-Christian et la xanthomatose osseuse. Toutes peuvent atteindre le système nerveux. Il existe une maladie de Gaucher du nourrisson à forme bulbaire, des formes nerveuses de la maladie de Schüller-Christian, enfin de multiples formes nerveuses de la lipidose phosphatidique (maladies de Niemann-Pick, de Tays-Sachs, de Spielmeyer-Vogt, de Kufs). Toutes atteignent avec prédilection la première enfance. Certaines présentent des caractères hérédo-familiaux.

II. — *Au point de vue histologique*, elles sont toutes caractérisées par l'hyperplasie réticulo-endothéliale et par la présence de l'élément histologique fondamental : la cellule spumeuse. Il n'est pas possible de différencier les trois grands groupes de dislipidose sur les caractères histologiques de la cellule spumeuse (Marinesco).

III. — *La chimie des inclusions lipidiques différencie ces trois maladies*. Dans la maladie de Schüller-Christian, il y a une nette prédominance du cholestérol et de ses éthers, le phosphore total est normal, et le résidu éthérosoluble est 5 à 6 fois plus abondant que le résidu alcoolosoluble. Dans la maladie de Niemann-Pick et de Tay-Sachs, il y a une nette prédominance des phospho-amino-lipides, et en particulier de la lécithine et de la sphingomyéline. Le phosphore total est dix fois plus élevé que celui des tissus normaux, et le résidu éthérosoluble est égal au résidu alcool-

soluble. Enfin, dans la maladie de Gaucher, on rencontre surtout des cérébrosides ou galactolipides, sous forme de kérasine. Le phosphore total est normal, et le résidu alcoolosoluble est de 3 à 5 fois plus abondant que le résidu éthérosoluble.

Ces données, admises par tous les auteurs, suffisent à classer actuellement toutes les dislipidoses, suivant la nature chimique du lipide prédominant. Ce caractère chimique serait plus spécifique que le caractère clinique et le caractère histologique. Ces assertions sont contestables, *car la clinique apporte des éléments importants de différenciation.* Dans l'observation de Chevrel et Cormier, on fit le diagnostic clinique de maladie de Gaucher. Cependant, l'examen histologique et chimique faisait plutôt penser à une maladie de Niemann-Pick. En effet, les phosphatides étaient abondants et la kérasine n'existait qu'à l'état de traces. Ces auteurs se demandent s'il n'existerait pas des formes de transition entre la maladie de Gaucher et celle de Niemann-Pick. La sphingomyéline et la kérasine contiennent toutes deux dans leur formule de la sphingosine et de l'acide lignocérique. Seule, la présence d'acide phosphorique et de choline dans le premier cas, de galactose dans le second les différencie. Aussi, Chevrel et Cormier se demandent s'il ne pourrait pas y avoir de transformations de sphingomyéline en kérasine ou inversement.

Il n'y aurait donc pas d'infranchissables barrières d'un type chimique à l'autre. L'avenir nous apprendra si cette classification histochimique des lipidoses doit garder sa rigueur schématique. Elle ne doit pas, en tout cas, faire méconnaître la valeur de l'analyse clinique.

Epstein pense que l'évolution de la maladie est en grande partie liée aux propriétés chimiques du dépôt lipidique.

La solubilité dans l'eau conditionne la grosseur et la disposition du dépôt lipidique, et sa plus ou moins grande propension à diffuser à travers la membrane nucléaire. L'agressivité du lipoïde vis-à-vis du noyau de la cellule en surcharge

entrave la vitalité de cette cellule et règle l'évolution de la maladie.

La kérasine est hydrophobe et ne diffuse pas à travers la membrane nucléaire. Il en résulte que l'évolution de la maladie de Gaucher est lente.

Les phosphatides sont des éthers glycérophosphorés d'acides gras associés à la choline. Leur caractère acide agit comme facteur hydrosoluble et émulsionnant. Il en résulte une facile imbibition du noyau. L'évolution des maladies de Niemann-Pick et de Tay-Sachs est rapide.

Les éthers de la cholestérine sont hydrophiles et susceptibles d'une dispersion très fine. Au contraire, la cholestérine est hydrophobe et se présente sous la forme de gouttelettes et de cristaux. Lorsque la cholestérine domine dans les dépôts, la maladie aura une durée très longue, comme dans le cas des cholestéroses extra-cellulaires. Au contraire, l'évolution sera plus rapide quand les éthers de la cholestérine prédomineront, comme dans les cas typiques de maladie de Schüller-Christian.

Cette explication pathogénique ne saurait faire oublier, à notre avis, l'importance pronostique qui s'attache à la localisation du dépôt, la maladie étant plus grave quand il y a des précipitations au niveau des viscères, et en particulier du névraxe.

CHAPITRE XII

LE CADRE NOSOLOGIQUE DE LA MALADIE DE SCHULLER-CHRISTIAN

L'appréciation des limites de ce syndrome varie avec chaque auteur. Pour Moreau, le syndrome de Schüller-Christian est constitué par la tétrade symptomatique que nous avons énoncée maintes fois. Il élimine les cas atypiques de xanthomatose osseuse tout en remarquant leurs parentés cliniques. Par contre, il fait entrer dans la xanthomatose crânio-hypophysaire le xanthosarcome et le xanthomyélome. S'il y a de grandes analogies cliniques, par contre l'histologie et l'évolution de ces tumeurs les différencient des xanthomatoses osseuses.

Pour Habib, la xanthomatose osseuse est différente du syndrome que nous étudions. En effet, elle survient surtout chez l'adulte et se trouve fréquemment limitée à un petit nombre de foyers n'atteignant pas le crâne. Cependant, il existe des xanthomatoses crâniennes isolées et dans quelques cas on note une atteinte hypophysaire associée à une xanthomatose osseuse des membres (Geschickter et Coopland). La xanthomatose osseuse paraît identique histologiquement et chimiquement à la xanthomatose crânio-hypophysaire. A notre avis, elle doit être interprétée comme une simple forme clinique de cette dernière.

Pour la xanthomatose cérébro-tendineuse, la question est plus litigieuse. L'atteinte osseuse est minime, diffuse et histologique. En aucun point, il n'y a de lacunes. La prédominance du syndrome neurologique très spéciale est frappante. La

cataracte bilatérale qu'on y remarque n'a jamais été signalée dans la xanthomatose crânio-hypophysaire. La maladie est familiale. Au point de vue chimique, il y aurait une prédominance du cholestérol libre dans le dépôt. Cependant, dans cette maladie, on trouve des xanthomes tendineux et viscéraux qui ne sont pas rares dans la xanthomatose crânio-hypophysaire. Le cas de Chiari fait la transition entre la forme décrite par van Bogaert et la forme commune. Quant aux proportions du cholestérol libre au cholestérol éthérifié, nous avons vu combien elles pouvaient varier dans une maladie de Schüller-Christian typique.

Par contre, la xanthomatose cutanée pure sans lésions osseuses ne peut être considérée comme faisant partie du syndrome. Car ce qui donne avant tout à la maladie de Schüller-Christian son aspect clinique particulier c'est l'importance des atteintes osseuses. On ne peut nier cependant la parenté évidente de la maladie qui nous occupe avec la xanthomatose cutanée que Henschen englobe dans les formes anormales.

Les réticulo-xanthomatoses cholestéroliques forment un bloc qui s'individualise nettement des autres réticuloses lipidiques par la nature chimique du dépôt et la forte prédominance des atteintes osseuses et cutanées. La maladie de Schüller-Christian se place dans ce cadre. Ses frontières sont nécessairement conventionnelles, car, comme nous l'avons vu, il existe de nombreux types de transition. *Nous pouvons donc définir le syndrome de Schüller-Christian comme une variété de réticulo-xanthomatose cholestérolique frappant avant tout le système osseux, et particulièrement le crâne, et très fréquemment la région hypophyso-tubérienne.* Mais, pour nous, la caractéristique clinique fondamentale est l'atteinte du squelette.

CHAPITRE XIII

DIAGNOSTIC

Le diagnostic ne présente aucune difficulté lorsqu'il s'agit de la forme commune. Il s'appuie sur la constatation de la *tétrade caractéristique* et sur la *lenteur de l'évolution*. Il sera *étayé par un examen radiologique soigneux de la totalité du squelette*. Dans les cas litigieux, la biopsie et l'analyse chimique du xanthome osseux lèveront tous les doutes.

La présence d'un seul symptôme tel qu'une lacune osseuse, un xanthome cutané, un diabète insipide, une exophtalmie, une acromégalie, un syndrome adiposo-génital, doit inciter à rechercher tous les autres, et ainsi on évitera les erreurs de diagnostic.

La discussion du diagnostic différentiel est variable avec la forme anatomo-clinique rencontrée, xanthomatose osseuse, xanthomatose nerveuse, xanthomatose cutanée.

I. — *Lésions ostéoporotiques.*

Nous n'envisagerons pas le diagnostic différentiel avec les raréfactinos osseuses du crânio-tabès rachitique, de l'ostéopsathyrose et de sa sous-variété, la dysplasie périostale, de la dystrophie musculaire (Janney), de l'ostéomalacie. Ce sont là des maladies facilement reconnaissables par leurs signes distinctifs particuliers.

1° LÉSIONS OSTÉOPOROTIQUES MULTIFOCALAIRES.

Le *myélome* est rare chez l'enfant. On constate des tumeurs osseuses au niveau du crâne, mais surtout au niveau des côtes et des os longs. Il y a des douleurs vives et parfois des fractures spontanées. L'altération de l'état général est intense et rapide. Il s'y joint une anémie avec myélémie. La radiographie décèle des lacunes multiples, petites et disséminées, atteignant surtout les os longs, le bassin, le rachis, les côtes et moins souvent le crâne. Au niveau de ce dernier, les perforations ont parfois le même aspect que dans la maladie de Schüller-Christian. On trouve souvent de l'albumose de Bence-Jones dans les urines, une augmentation nette des protéines totales et des globulines, symptômes qui font constamment défaut dans la maladie de Schüller-Christian. La ponction sternale, la biopsie, donnent des signes pathognomoniques. Mais on est frappé surtout par l'altération profonde de l'état général et les progrès rapides du processus ostéolytique.

Le *xanthomyélome* a été signalé par Berkeiser. Dans ce cas, il s'agissait d'une enfant de 2 ans 1/2 atteinte d'exophtalmie et de tumeurs douloureuses du fémur et de l'humérus. Il y avait de multiples lacunes des os longs et du crâne. L'examen histologique d'un fragment tumoral prélevé lors d'une biopsie montrait un grand nombre de myéloblastes et de myélocytes englobés dans des éléments réticulés d'apparence spumeuse, dont la plupart étaient en mitose. Il y avait une forte infiltration constituée par des lymphocytes, des plasmocytes et des polynucléaires éosinophiles. Il n'a pas été possible de pratiquer les colorations électives des graisses, mais l'auteur pense qu'il y a un processus xanthélasmatique adjoint au processus tumoral.

Le *cholorome* est, contrairement au myélome, assez souvent rencontré chez l'enfant. Il y a fréquemment des tumeurs bitemporales qui engendrent bientôt de l'exophtalmie. Le processus lacunaire, comparable à celui de la maladie de

Schüller-Christian, évolue beaucoup plus rapidement. La formule sanguine, rapidement modifiée, est celle d'une leucémie myéloïde. L'anémie est profonde. L'état général est rapidement altéré. Les métastases osseuses et viscérales se multiplient. Le diagnostic est facilité par la ponction sternale, la ponction d'une tumeur, ou la biopsie, qui, en plus des altérations caractéristiques, montre la couleur verte de la tumeur.

Le *neuroblastome sympathique* reproduit dans une certaine mesure le tableau clinique précédent. Cette tumeur maligne, d'origine médullo-surrénale, survient chez le nourrisson et le jeune enfant, et s'accompagne d'exophtalmie et de lacunes crâniennes. L'évolution est très rapide et l'altération de l'état général profonde. Cette variété exceptionnelle de néoplasme est avant tout diagnostiquée par la biopsie, car la tumeur surrénale primitive passe longtemps inaperçue en raison de sa situation.

D'autres tumeurs malignes sont rarement confondues avec la xanthomatose osseuse.

L'*ostéosarcome* siège de préférence au niveau des os longs. Les douleurs sont intenses, parfois excruciantes. La tuméfaction, chaude et douloureuse, correspond à une image lacunaire le plus souvent unique, à contours flous, irréguliers, effilochés, siégeant dans la corticale ou le centre de l'os. Sur le fond clair de la lacune se détachent quelques travées irrégulières plus sombres. Le périoste, épaissi, est soulevé en éperon. Sa prolifération irrégulière donne parfois une image en « feux d'herbes ». L'évolution rapide est marquée par une altération profonde de l'état général, et l'apparition de métastases osseuses et viscérales. Certains sarcomes métastatiques sont d'un diagnostic délicat. Diétrich cite le cas d'un fibro-xanthosarcome emmurant le petit bassin, et s'accompagnant de métastases osseuses avec exophtalmie et lésions hypophysaires. Au point de vue histologique, certains sarcomes peuvent s'infiltrer de dépôts massifs de cristaux de

cholestérol. Dans un fibroxanthosarcome obtenu par injection au rat de méthylcholanthrène, M. le Professeur Sabrazès a noté une plage de dépôts d'aiguilles de cholestérol entourées de cellules géantes à corps étrangers.

Dans le sarcome d'Ewing, le processus de destruction osseuse est plus diffus. Il infiltre et évide l'os. La corticale, très amincie et assez longtemps respectée, est détruite. Les fractures sont fréquentes, et les lésions se généralisent rapidement à tout le squelette. L'évolution est extrêmement rapide.

Les *métastases osseuses des épithéliomas* ne se discutent que dans la forme ostéoclasique localisée des os longs. L'image lacunaire diaphysaire est homogène, mais ses contours sont irréguliers en direction de la diaphyse et de l'épiphyse. Ces métastases multiples sont consécutives à des néoplasmes primitifs, parfois méconnus, du sein, du corps thyroïde ou de la prostate.

Toutes ces tumeurs malignes, dont nous avons esquissé la symptomatologie, s'accompagnent d'un état général souvent très altéré. Leur évolution est rapide. On aura rarement l'occasion de les discuter devant une xanthomatose osseuse pure, dont le trait caractéristique est la bénignité et la lenteur d'évolution. D'autres maladies donnent des images ostéoporotiques.

L'*ostéite fibrokystique généralisée* atteint les sujets jeunes. Elle est douloureuse et s'accompagne de fractures spontanées. Au crâne, l'ostéoporose a un aspect réticulaire. La tuméfaction osseuse est radiologiquement constituée par une ostéoporose progressive, à contours irréguliers, « mordant » sur la corticale. L'ostéoporose est constituée par de petites taches claires, irrégulières, superposées et multiples. On n'observe que très rarement des géodes à bords irréguliers et bien circonscrits. La corticale est souvent amincie sans réaction périostée. En cas de fracture, il y a élargissement du canal médullaire avec décalcification des fragments. Le diabète insipide a été une fois signalé par Sophian. Il y a de l'hyper-

phosphaturie et de l'hypercalciurie avec lithiase rénale, et dans le sang de l'hypercalcémie avec hypophosphatémie et hyperphosphatasémie.

La maladie de Recklinghausen, surtout dans sa forme fruste, a été fréquemment confondue avec la xanthomatose osseuse.

C'est en présence des taux normaux du calcium total et ionisé et des phosphatases sans troubles du bilan calcique, que les auteurs ont pensé à la xanthomatose osseuse, dont le diagnostic n'a été fait qu'à l'intervention.

La *maladie de Paget* est une affection de l'homme âgé. L'aspect flou et moins nettement tranché des lésions ostéoporotiques, la décalcification diffuse donnant à la trame osseuse une apparence cotonneuse, l'épaississement feuilleté de la corticale, les incurvations des os longs, enfin et surtout la morphologie simienne du malade, ne permettent pas une erreur de diagnostic.

L'*ostéoporose polycorique* est exceptionnelle. On en cite deux cas avec fracture. Le tableau clinique de la polycorie ne comprend que très rarement des lésions osseuses. L'enfant est petit; son foie, régulier et non douloureux, est énorme; le pannicule adipeux, abondant au niveau du tronc, est diminué d'épaisseur au niveau des fesses et des membres. Il y a de l'hypercholestérolémie, de l'hyperlipémie, de l'acétonurie et des troubles variables du métabolisme des glucides.

La *forme osseuse de la maladie de Gaucher* : Pour Geschickter et Coopland, les lésions osseuses dans la maladie de Gaucher seraient plus fréquentes qu'on ne le mentionne. Sur 7 cas examinés radiologiquement, ces auteurs retrouvent des lésions osseuses dans 4 cas. Les os longs des membres inférieurs et le pelvis sont plus fréquemment touchés. On note une décalcification généralisée du squelette, qui prend un aspect trabéculoporeux et donne l'impression d'être vermoulu à un stade ultime (Junghagen). Les fémurs sont élargis et

raréfiés, et leur aspect est comparé à celui d'un « flacon d'Erlenmeyer ». Le cortex atteint est aminci et présente des contours sinueux (Fishel). Il n'y a pas de réaction périostée à moins qu'une fracture ne survienne. De petites lacunes près de la cavité médullaire ont été prises pour de l'ostéomyélite chez une enfant qui, quatre ans après, présenta une splénomégalie typique. Celle-ci prend habituellement des dimensions considérables, plus importantes que dans la maladie de Schüller-Christian, où la splénomégalie est minime ou modérée.

On trouve également une hépatomégalie, et parfois un syndrome hémorragipare. Dans les cas rares, où la maladie est d'emblée osseuse, on pourrait faire théoriquement le diagnostic avec la xanthomatose par la recherche de la kératine.

La *maladie de Niemann-Pick* ne prête guère à confusion. Elle atteint particulièrement les petites filles et paraît spéciale à la race juive. Elle est familiale et frappe surtout les nourrissons. L'hépatosplénomégalie est énorme et s'accompagne d'adénopathie et de pigmentation cutanée. On note de l'idiotie, des crises d'épilepsie, un syndrome de Little, ou, au contraire, une quadriplégie flasque. L'évolution de cette maladie est rapide et fatale. Cependant, Geschikter et Coopland relatent des foyers de xanthomatose osseuse phosphatidique trouvés à l'autopsie de ces malades. Dans le cas de Herzemberg, une petite fille juive d'origine lithuanienne présenta une maladie de Niemann-Pick typique. Sa sœur fit un syndrome comparable, la splénomégalie et la pigmentation exceptées. Bientôt on remarqua chez celle-ci un diabète insipide et des adénopathies. Dans ces deux cas, il y eut des lésions vertébrales. A l'autopsie de la seconde malade, Herzemberg constata des perforations crâniennes. Il fait cependant le diagnostic de maladie de Niemann-Pick. Dans ce cas, seule l'analyse chimique des xanthomes aurait pu apporter

un élément de certitude. Nous pensons que le diagnostic le plus probable dans ce cas est celui de maladie de Schüller-Christian.

2° LÉSIONS OSTÉOPOROTIQUES UNILOCULAIRES.

L'*encéphalocèle* s'accompagne d'une lacune crânienne siégeant loin de la ligne médiane. Cette lésion, rarement rencontrée, s'accompagne d'autres malformations congénitales, en particulier de spina-bifida.

Le *kyste dermoïde du crâne* est médian, unique, non perforant, sauf au niveau de l'occipital. On fait le diagnostic lors de l'intervention curatrice.

Le *kyste solitaire* forme une image claire, arrondie ou ovale, dans la métaphyse d'un os long. Il est central, uniloculaire, rarement traversé de cloisons. Il n'y a pas de réaction du périoste. Son contenu est hématique.

L'*ostéite fibrokystique localisée* est rarement rencontrée. Le syndrome humoral, constant dans l'ostéite fibrokystique généralisée, manquerait dans cette forme.

L'*enchondrome* donne des images claires, arrondies, ovales, multiples, homogènes ou finement aréolaires. Il siège dans la métaphyse des métacarpiens ou des métatarsiens. L'os est comme soufflé. Il n'y a pas de réaction périostée.

La *tumeur à myéloplaxes* survient chez les sujets jeunes. Son siège est épiphysaire. La lésion géodique, aréolaire ou multiloculaire, à cloisons de renfend, souffle l'os en refoulant la corticale et le périoste, qui restent indemnes. La limite diaphysaire est nette, en « fond de coquetier ». L'évolution est relativement lente. L'intervention ramène une bouillie tumorale brunâtre, dont la biopsie montre la présence de myéloplaxes.

L'*abcès ostéomyélitique chronique* est très douloureux. Il s'accompagne de tuméfaction osseuse. L'image claire et métaphysaire a parfois des contours flous, limités par une réaction ostéo-condensante. Ce diagnostic a été envisagé dans les observations de Layani et d'Arnaud et Pagès.

L'*ostéite tuberculeuse* touche l'épiphyse et tend à gagner vers une articulation. L'image lacunaire est floue, irrégulière. La cavité osseuse est exceptionnellement limitée par une réaction ostéocondensante. Le *spina ventosa*, l'*ostéite polykystique de Jungling*, offrent un aspect différent. Nous insistons, dans notre cas II, sur la multiplicité des lésions qui pouvaient faire croire à la tuberculose : les adénopathies, les lésions ganglio-pulmonaires, le pincement de l'articulation coxo-fémorale et ses lésions ostéoporotiques voisines, les lésions vertébrales. Ces dernières se différencient nettement de celles du mal de Pott. Dans la xanthomatose vertébrale, l'interligne articulaire n'est pas pincé, et la mobilité est intégralement conservée.

La *gomme osseuse syphilitique* touche le tibia et l'avant-bras. L'image radiologique est floue, spongieuse, marbrée de taches de condensation inégales. La périostite engainante est caractéristique. Le diagnostic est encore facilité par la positivité du Wassermann et les résultats du traitement d'épreuve spécifique.

Le *kyste osseux parasitaire* présente un aspect polykystique en grappes de raisin. Les contours sont très nets; le processus extensif ne s'accompagne pas de réaction périostée. Il y a de l'éosinophilie sanguine, et la réaction de Casoni est positive.

Le *kyste osseux mycosique* donne une image claire centrale avec réaction ostéocondensante. Il siège aux membres inférieurs (tibia, calcanéum). La culture du contenu kystique sur milieux spéciaux en fait faire le diagnostic positif.

Cette longue énumération fait prévoir la grande difficulté du diagnostic de la xanthomatose osseuse pure. Tous les auteurs ont eu recours à la biopsie.

II. — *Le diagnostic des lésions neurologiques.*

Parfois (et dans notre cas I il en fut ainsi), on envisagera le diagnostic de *tumeur cérébrale* en face d'un syndrome d'hypertension crânienne avec stase papillaire et hydrocéphalie.

Le manomètre de Claude indiquera une tension liquidienne élevée, mais la radiographie du crâne montrant la présence de lacunes fera redresser l'erreur de diagnostic.

Devant un syndrome neurologique isolé, comme dans le cas de Marinesco, l'erreur de diagnostic est fatale.

Van Bogaert estime que le diagnostic doit surtout se discuter avec les dégénérescences cérébello-spinales.

L'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre Marie ne présente pas de signes oculaires, mais la forme cérébro-tendineuse s'en différencie par l'atteinte symétrique et systématique de la région bulbo-mésencéphalique, la lenteur et l'insidiosité de l'évolution, l'association à d'autres signes distinctifs de xanthomatose.

Elle se différencie encore de la *maladie de Friedrich* par l'absence de nystagmus, l'exaltation des réflexes, les troubles de la parole. Elle évolue plus lentement que la *sclérose latérale amyotrophique*, et s'en différencie par l'existence d'un longue phase d'ataxie et la présence de troubles sensitifs, francs, marqués et progressifs.

L'idiotie juvénile de Spielmeyer est caractérisée par une démence acquise à l'âge scolaire. Il y a des troubles moteurs extrapyramidaux ou cérébelleux et des troubles visuels à évolution plus lente, dus à une rétinite pigmentaire. On constate

également des crises d'épilepsie et un état de rigidité avec athétose. L'évolution peut se faire en une vingtaine d'années.

Pour Kufs, la forme de l'adulte consiste en une involution mentale lente, aboutissant à des troubles démentiels du type paralysie générale. On note de gros troubles ataxo-cérébelleux et parfois pyramidaux. Il n'y a pas de signes oculaires. Ces deux dernières maladies sont des formes cérébrales des lipidoses à phosphatides.

On voit combien ces formes juvéniles et adultes de la maladie de Tay-Sachs peuvent simuler la xanthomatose cérébrale.

Par contre, ni la maladie de Tay-Sachs, ni la forme bulbaire de la maladie de Gaucher ne seront envisagées dans le diagnostic différentiel, car elles touchent exclusivement le nourrisson.

III. — *Le diagnostic des lésions cutanées.*

Il est facile de différencier le xanthome d'avec le tophus goutteux, qui parfois renferme une certaine quantité de cholestérol.

Le *pseudo-xanthome élastique* de Darier siège au niveau de la peau recouvrant les grandes articulations. Le derme a perdu son élasticité. Histologiquement, il n'y a pas de cellules xanthomateuses, mais seulement une dégénérescence des fibres élastiques.

L'*adénome sébacé de Pringle* est constitué par des tumeurs symétriques qu'on trouve au niveau de la face et cuir chevelu. Ces nodules jaunes siègent autour de la bouche et des oreilles. On note parfois des troubles psychiques et nerveux, de la lenteur de l'idéation, des crises épileptiformes. Ces phénomènes seraient en relation avec des tumeurs spongiocytaires que la ventriculographie pourrait mettre en évidence. Il y aurait également des phacomes de la rétine et de l'épaississement périostique des petits os des doigts, avec raréfaction

kystique de la partie spongieuse. On constaterait aussi l'épaississement périosté de la table interne du crâne. Les tumeurs cutanées seraient dues à une hyperplasie des glandes sébacées.

La *dégénérescence colloïde* atteint le visage et le dos des mains. Les noyaux sont jaune rouge ou brunâtre. La *dégénérescence* du tissu conjonctif et élastique du derme est évidente; on ne trouve pas de cellules spumeuses. De même, la *dégénérescence amyloïde de la peau* a des données histologiques typiques.

CHAPITRE XIV

TRAITEMENT

De nombreux traitements ont été proposés pour guérir cette maladie. *Il est difficile de porter un jugement définitif sur leur efficacité, la maladie de Schüller-Christian étant susceptible de guérir spontanément dans certains cas.* Dans d'autres cas, la disparition de certains signes fonctionnels ou physiques peut faire croire à une guérison souvent démentie par un examen radiologique soigneux. On peut constater dans les cas de cette espèce une évolution à bas bruit des lésions osseuses de la xanthomatose.

Le traitement peut être médical ou chirurgical.

I. — *Traitement médical.*

Il comprend le régime, l'opothérapie glandulaire, le traitement médicamenteux et surtout la radiothérapie.

a) DIÉTÉTIQUE.

Le régime sera pauvre en graisses. On supprimera les aliments riches en cholestérol, tels que la cervelle (23 g. %), le ris de veau, les abats (3 g. %), les sauces grasses, les civets, les fritures, le beurre (4,4 g. %), la crème, le jaune d'œuf (20 g. %), les viandes grasses et les poissons gras.

Schoenheimer pense que les stérines d'origine végétale ne sont pas absorbées. Il paraît donc préférable de cuisiner les aliments avec l'huile d'olive et la margarine prises en petites quantités. On donnera surtout des légumes verts et des fruits et un régime assez riche en hydrates de carbone et en vian-

des maigres. Le lait écrémé, le babeurre, sont indiqués. Cependant, Dreyfus institue un régime plus sévère et supprime la viande et le lait.

L'efficacité de ce régime est souvent médiocre ou nulle. L'assimilation paraît être normale. D'autre part, les cures d'amaigrissement proposées amènent une diminution du pannicule adipeux sous-cutané, mais n'entraînent pas obligatoirement la régression des xanthomes. Le plus souvent, la cholestérolémie diminue.

L'exercice musculaire et la gymnastique respiratoire sont recommandés. Ils stimuleraient la combustion des graisses et du cholestérol. Certaines cures thermales (Vitel, Contrexéville, Vichy, La Bourboule), ont été recommandées dans les états d'hypercholestérolémie. Elles agiraient en combattant l'acidose et en stimulant les fonctions hépatiques. Elles mériteraient d'être essayées à titre adjuvant.

b) OPOTHÉRAPIE GLANDULAIRE.

1° L'*opothérapie hypophysaire* a été fréquemment employée. Certains auteurs ont essayé les extraits totaux, d'autres les extraits d'antéhypophyse, particulièrement recommandables pour traiter le retard de croissance. L'hormone somatotrope, parfois associée à l'opothérapie thyroïdienne (Marañon), serait plus spécialement indiquée. On ne peut escompter de résultats notables après la puberté. De plus, cette hormone somatotrope est fréquemment hyperglycémifiante. Il y a donc lieu de surveiller son action.

Le diabète insipide commande la thérapeutique par les extraits de lobe postérieur d'hypophyse. Presque tous les auteurs l'ont employé avec des résultats satisfaisants. Dans les cas de Sossmann, de Rowland, d'Hausmann et Bromberg, la diurèse tombe de 6 à 3 litres et parfois même devient normale. Les voies nasale et sous-cutanée, ont des effets équivalents, mais éphémères. Parfois, on note des échecs, comme dans les cas d'Alberti, de Brehme. On peut voir des accidents

d'intolérance. Thompson, Gross et Stiefel notent des sensations d'oppression rétrosternale, des nausées. Le malade de Lesné, après prise nasale de 2 centigrammes de poudre de post-hypophyse, présente une réduction brusque de la diurèse de 3 litres à 750 cm³, avec œdèmes généralisés, ascite, hydrothorax, œdème cérébral.

2° *L'extrait thyroïdien* a été employé par Rowland avec succès. A la dose de 5 centigrammes donnés dans notre cas I, à raison de vingt jours par mois, durant deux mois, nous n'avons constaté aucune amélioration. La présence d'un syndrome adiposo-génital ou une diminution du métabolisme basal indiquent plus particulièrement cette médication.

3° *L'insuline*, recommandée par Rowland, n'aurait donné aucun résultat dans les cas de Dreyfus et de Sossmann. Elle a cependant été employée dans les xanthomes avec des fortunes diverses.

4° Les extraits cortico-surrénaux et parathyroïdiens n'ont donné aucune amélioration. Leur emploi, d'ailleurs illogique, est à déconseiller.

5° *Les extraits hépatiques* mériteraient d'être essayés. Ils augmentent la cholestérolémie par mobilisation de la cholestérine tissulaire (Marañon).

c) THÉRAPEUTIQUE MÉDICAMENTEUSE.

Il y aurait, à notre avis, intérêt à intensifier l'élimination biliaire par l'huile d'olive ou l'oléate de soude, mais surtout par l'*atophan*, le sulfate de magnésie ou les extraits de *cynara scolymus*. Ces derniers auraient, pour Tixier et Eck, l'avantage d'augmenter le pouvoir cholestérolitique. Nous citerons pour mémoire certains médicaments qui augmenteraient les combustions tissulaires, tels que l'iode, les iodures, le dinitrophénol. Pour Lemoine, l'ingestion d'une solution colloïdale de phosphatides augmenterait la solubilité du cho-

lestérol. La solution benzoatée de pepsine (Grinberg, Debray et Codounis), et les préparations de chlorophylle, diminueraient la cholestérolémie et augmenteraient le pouvoir cholestérolitique.

Aucun de ces médicaments n'a été essayé dans la xanthomatose osseuse.

d) ACTINOTHÉRAPIE.

Les rayons ultra-violets, associés ou non à la vitamine D ou au gluconate de calcium, n'ont donné aucun résultat.

La *téléradiumthérapie* a été employée par Mettel. Jonsson a constaté une amélioration nette.

La *radiothérapie*, de l'avis de tous les auteurs, constitue le seul traitement efficace de la maladie de Schüller-Christian. C'est à Cignolini et surtout à Sosman que doit revenir le mérite de cette constatation.

L'action des rayons est surtout locale. Les lacunes se recalcifient et parfois le diabète insipide et le retard de croissance sont influencés. L'évolution de la maladie est le plus souvent enrayée. Ces bons résultats ont été signalés par Cignolini, Sosman (3 cas), Sparrow, Fetner, Golmore, Vampré, Schüller, Rothman, Lichty. Ce dernier auteur insiste sur la difficulté d'apprécier la dose favorable suffisante sans nuire à l'hématopoïèse.

Sosman en a codifié la posologie. La dose totale est de 760 r environ (240 milliampères-minute). Le champ à irradier varie de 10 × 10 cm. à 15 × 15 cm. Dans son premier cas, la tension secondaire était de 120 kV., l'intensité de 4 milliampères, la filtration était assurée par 4 mm. d'aluminium, la distance anticathode-peau était de 40 cm. et la durée d'irradiation de 15 minutes. Dans le second cas, la tension secondaire était de 185 kV. et la filtration assurée par 5 mm. de cuivre et 1 mm. d'aluminium, les autres constantes étant

inchangées. Pour Sosman, les séances doivent être espacées par des intervalles de deux jours à une semaine. La dose totale à atteindre est de 33 à 50 p. 100 de la dose érythème.

La plupart des auteurs n'indiquent pas la posologie. Canuyt signale un bon résultat avec une dose totale de 50 r par champ. La tension secondaire était de 200 kV., l'intensité de 4 milliampères; la filtration de 0,5 mm. d'aluminium et la distance de 30 cm.

Par contre, *nous n'avons pas noté de résultats bien nets*. Dans le cas I, le malade a reçu trois séries. La dose totale de la première série est de 700 r en 7 séances; celle de la seconde série de 4.600 r en 24 séances; celle de la troisième série, de 1.500 r en 7 séances. Cependant, la cachexie progresse, seules les lacunes crâniennes ont diminué en nombre et en étendue. Dans le second cas, notre malade a reçu 7 séances d'irradiation crânienne et une dose totale de 1.500 r. Nous n'avons noté aucune amélioration de l'ostéoporose. La polyurie est tombée de 7 à 3 litres, mais cette amélioration n'a été que de courte durée.

Dans nos deux cas, les constantes ont été de 190 à 200 kV. pour la tension secondaire, à 3 à 4 milliampères pour l'intensité, de 2 mm. de cuivre + 1 mm. d'aluminium pour la filtration, de 40 cm. pour la distance anticathode-peau, de 15 à 20 minutes pour la durée d'irradiation. L'ouverture des champs crâniens était de 10 × 10 cm. Ceux-ci étaient au nombre de deux à trois et étaient irradiés à tour de rôle. La dose d'irradiation variait de 100 à 250 r par séance et par champ. Les séances, au nombre de 10 à 15 par série, étaient pratiquées une ou deux fois par semaine.

Dans le cas de xanthomatose osseuse de Layani, on note une sédation nette des douleurs après une dose totale de 3.250 r répartis en 5 séances. Les constantes employées étaient semblables à celles utilisées dans nos deux cas. Krogius note dans un cas semblable une amélioration indiscutable, mais n'en indique pas la posologie.

La radiothérapie doit cependant être employée malgré les échecs que nous avons constatés. Il faut se rappeler que son action est strictement locale et limitée. Il convient d'apprécier avec modération les bons résultats qu'elle peut donner. Il ne faut pas oublier en effet les cas de guérison spontanée. La radiothérapie agit en favorisant la sclérose cicatricielle des xanthomes et en mobilisant leur contenu cholestérolique.

II. — *Traitement orthopédique et chirurgical.*

Les fractures spontanées seront réduites et contenues dans un appareil plâtré. De même les lésions vertébrales gagneraient certainement à être traitées dès le début par la radiothérapie combinée à l'immobilisation dans un corset ou une gouttière plâtrée.

Le traitement chirurgical a des indications restreintes. Layani, Vermooten, Krogius, König, Phélip, signalent des guérisons après trépanation de l'os et curetage du xanthome. Les douleurs disparaissent et le comblement osseux consécutif est en général rapide. La récurrence du xanthome est fréquente. Krogius l'observa à deux reprises chez un même malade. Phélip constata des embolies pulmonaires post-opératoires de nature probablement graisseuse.

Quand le diagnostic peut être porté sans qu'une biopsie soit nécessaire, il est préférable de ne pas intervenir et de recourir à la radiothérapie.

Cependant, l'infection secondaire d'une lacune impose l'intervention. La simple incision est le plus souvent inefficace et on doit lui préférer le curetage ou l'excision du foyer xanthomateux infecté.

Certaines localisations exceptionnelles, telles que la compression du pédicule hépatique ou de l'uretère doivent être traitées chirurgicalement par l'ablation du xanthome. Si l'hypertension intracrânienne est marquée, il sera indiqué de

faire une trépanation décompressive. Par contre, l'ablation des xanthomes intracrâniens ne sera pas tentée, car ceux-ci sont le plus souvent multiples.

En résumé, on se bornera le plus souvent à l'application du régime sans graisses et à la radiothérapie. On donnera de la rétropituitrine s'il y a du diabète insipide ou de l'hormone somatotrope si on note du retard de croissance. Le traitement chirurgical n'a que de très rares indications.

CONCLUSIONS

Nous apportons trois observations de maladie de Schüller-Christian.

Le premier cas est remarquable par la présence d'un syndrome d'hypertension intracrânienne, l'absence de diabète insipide, la suppuration d'une lacune crânienne.

Le second malade tire son originalité de la présence de lésions vertébrales et coxo-fémorales s'associant par ailleurs à une symptomatologie classique.

Le troisième sujet, enfin, montre la possibilité de l'association d'un syndrome adiposo-génital aux autres signes plus couramment constatés.

Chez tous ces malades, le fait capital qui a permis le diagnostic, c'est la présence de lacunes crâniennes constatées cliniquement, radiologiquement et confirmées dans les deux premiers cas au cours de l'intervention nécessitée par la biopsie. Les données histologiques et chimiques des xanthomes osseux prélevés ont rendu ce diagnostic indiscutable.

Il en résulte qu'en présence d'un symptôme isolé, tel qu'un syndrome hypophysaire ou infundibulo-tubérien ou une exophtalmie, la radiographie du crâne montrant des lacunes crâniennes est la pierre de touche du diagnostic positif de cette maladie. Cet examen, et même l'exploration radiologique complète du système osseux, ne devra pas être négligé en présence d'un symptôme anormal tel qu'une fracture spontanée, un xanthome cutané, une suppuration osseuse et même une affection dégénérative du névraxe à symptomatologie cérébello-pyramidale.

La maladie de Schüller-Christian atteint plus spécialement la première enfance. Contrairement à certaines dyslipidoses, c'est une maladie acquise, ni familiale ni héréditaire. Dans

sa forme commune, elle est caractérisée par l'association d'une ostéoporose lacunaire, surtout crânienne, à une exophtalmie et à des signes d'atteinte hypophyso-tubérienne, parmi lesquels le diabète insipide et le retard de croissance sont le plus fréquemment rencontrés.

Cette maladie est très polymorphe. Parmi les formes cliniques, nous devons noter plus particulièrement la xanthomatose osseuse pure et des formes diverses.

L'évolution de la maladie est extrêmement variable, et dans la règle lente et insidieuse. La maladie évolue depuis huit, six et dix ans pour chacun de nos malades, âgés respectivement de 9, 8 et 18 ans.

Le pronostic est essentiellement lié à la multiplicité et au siège viscéral des xanthomes. L'atteinte nerveuse paraît de beaucoup la plus grave, comme le prouve notre cas I, compliqué d'un syndrome d'hypertension intracrânienne.

Le processus xanthomateux n'épargne aucun organe dans la maladie de Schüller-Christian. Mais on y rencontre toujours une atteinte osseuse et presque constamment des lésions hypophysaires ou infundibulo-tubériennes.

Nous avons retrouvé dans nos biopsies l'aspect xantho-granulomateux caractéristique des dyslipidoses réticulo-endothéliales, dont l'élément histologique fondamental et constant est la cellule spumeuse.

Nous avons montré les relations qui existent entre la teneur en cholestérol du xanthome et l'aspect histologique de ce dernier. A mesure que le xanthome guérit, il est envahi progressivement par la fibrose, et sa teneur en cholestérine diminue. Ce fait explique les mécomptes possibles auxquels nous nous serions exposés nous aussi si nous ne nous étions appuyés (obs. II), que sur le résultat d'une biopsie négative. La biopsie reste cependant le seul moyen pratique de faire le diagnostic d'une xanthomatose osseuse pure en permettant l'analyse histologique et chimique du xanthome. En présence d'une lipéïdose osseuse pure, l'analyse chimique du xanthome révélant un rapport de l'extrait alcoolique à

l'extrait éthéré inférieur à 0,24 avec forte présence d'éthers de la cholestérine, caractérise chimiquement la maladie de Schüller-Christian; ce même rapport compris entre 1 et 2, coïncidant avec l'augmentation considérable des phosphatides et du phosphore inorganique, caractérise la maladie de Niemann-Pick; enfin la coexistence d'un rapport supérieur à 2 avec forte présence de kérasine caractérise la maladie de Gaucher. Ces constatations ne doivent pas faire négliger l'examen clinique qui ne perd jamais ses droits. En présence d'une ostéoporose lacunaire à évolution lente, nous suggérons de faire l'étude du bilan calcique et du taux du calcium total et ionisé et des phosphatases. Le métabolisme calcique, peu troublé dans nos cas de maladie de Schüller-Christian, l'est profondément dans la maladie de Recklinghausen, qui peut ainsi être éliminée.

Nous avons montré la remarquable fréquence des troubles du métabolisme hydrocarboné, caractérisés par une instabilité tant de la glycémie basale que des courbes d'hyper et d'hypoglycémie provoquées. Ces perturbations glycémiques, discrètes, intermittentes, parfois de type prédiabétique, et de nature probablement antéhypophysaire, paraissent d'un appoint intéressant pour le diagnostic. Nous n'en voulons pour preuve que notre cas III, où l'on remarque la coexistence de ce trouble prédiabétique sous l'apparence d'un syndrome adiposo-génital, affection dans laquelle la tolérance hydro-carbonée est au contraire augmentée. Ce fait induit à penser que, dans les lésions hypophysaires, on peut voir la coexistence de signes d'hypersécrétion d'hormones hyperglycémiantes et de signes d'hyposécrétion d'hormones somatotrope, gonadotrope et hydrorégulatrice.

Nous avons également étudié le métabolisme des graisses et confronté nos résultats avec les rares données antérieures.

L'hypercholestérolémie et l'hyperlipémie basales sont chez nos malades inconstantes, variables, et comme dans les observations antérieures, n'ont d'intérêt diagnostique que lorsque le taux de ces substances est nettement augmenté.

La maladie de Schüller-Christian n'est pas incompatible avec des taux normaux de cholestérol et de lipides. L'intra-dermo-réaction au cholestérol, la floculo-réaction au cholestérol colloïdal, le rapport cholestérol globulaire sur cholestérol plasmatique, le rapport cholestérol éthérifié sur cholestérol total, le rapport cholestérol sur lipides totaux, les courbes d'hypercholestérolémie et d'hyperlipémie provoquées, le rapport sérine sur globuline, sont le plus souvent normaux et ne nous ont donné aucun renseignement d'ordre diagnostique.

Le pouvoir cholestérolitique, l'élimination du cholestérol et des sels biliaires, nous ont donné des résultats variables et difficilement interprétables. Cependant, dans nos deux premiers cas, le pouvoir cholestérolitique est diminué, de même que l'élimination du cholestérol et des sels biliaires.

La recherche des corps biréfringents est difficile en raison de la dilution urinaire causée par le diabète insipide. Leur présence est trop rarement rencontrée pour donner un appoint sérieux au diagnostic.

Nous avons exploré le système réticulo-endothélial. A côté de tests d'hyperactivité tels que la monocytose sanguine et l'hyperplasie du réticulum de la moelle osseuse, nous avons relevé dans nos deux premiers cas une nette diminution de la fixation du rouge Congo. Le système réticulo-endothélial, déjà surchargé de lipides, se montre inapte à fixer en surplus le rouge Congo. Mais ceci ne prouve pas que son activité phagocytaire soit restreinte; bien au contraire, l'hyperplasie réticulo-endothéliale avec stockage des lipides paraît être le moyen de défense que l'organisme oppose à la précipitation cholestérolitique tissulaire. Aussi, nous sommes avec ceux qui pensent que la maladie de Schüller-Christian serait due à un trouble humoral primitif et complexe du cycle du cholestérol avec une solubilité sérique et une élimination biliaire perturbées. Les manifestations infundibulo-tubériennes et hypophysaires, qui manquent dans les xanthomatoses osseuses pures, seraient conditionnées par un dépôt

xantho-granulomateux, siégeant au niveau de l'étage moyen de la base du crâne.

La maladie de Schüller-Christian se place dans le cadre des réticulo-xanthomatoses cholestéroliques. La xanthomatose osseuse doit lui être rattachée. Elle fait partie des dyslipidoses avec réaction du tissu réticulo-endothélial et doit ainsi être rapprochée des maladies de Gaucher et de Niemann-Pick.

Le traitement, surtout médical, comporte l'application d'un régime sans graisses et la radiothérapie des lésions. Contrairement aux constatations de nombreux auteurs, nous avons noté dans nos deux premiers cas l'inefficacité du traitement radiothérapique. Il doit cependant toujours être essayé et complété par la thérapeutique symptomatique des signes cliniques d'atteinte hypophysaire.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen,*
PIERRE MAURIAC.

Le Président,
PIERRE MAURIAC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 7 octobre 1938.

Pour le Recteur :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université.

DARBON.

BIBLIOGRAPHIE

N. B. — Les publications qui sont précédées d'un astérisque (*) ont été plus spécialement analysées.

*ABRAMI, MME BERTRAND-FONTAINE, LAUDAT, LICHTWITZ et FOUQUET.
— *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, t. 48,
p. 1097-1107, 1932.

*ALBERTI. — *Radiologia Medica*, vol. 11, fasc. 8, p. 517, 1924.
ANDERS. — *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, t. 26, p. 331-334, 1931.
— *Zbl. Hautkrankh.*, 33, 1930.

*ANISCHKOW. — *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 57, 201, 1914.
— *Arch. f. dermat. u. syph.*, 120, 627, 1914.

*ANSELMINO et HOFFMAN. — Sur la représentation de l'hormone du métabolisme lipidique du lobe antérieur de l'hypophyse.
Endokrinologie, mars 1936, f. 1/2, p. 1, 8.

*ARNAUD et PAGÈS. — *Maroc médical*, 15 févr. 1937, p. 37, 47.

*ASCHOFF. — *Presse médicale*, 20 avril 1938.

ATKINSON. — *Brit. J. Child. Dis.*, t. 34, p. 27-28, janv. et mars 1937.
— *Med. Press.*, 193, p. 162-168, 25 août 1937.

ATTIG. — *Jahr. (B.) f. Kinderh.*, t. 134, p. 196-204, 1932.

*AUBERTIN et DE LACHAUD. — *Gaz. des hôpitaux*, t. 110, n° 90, 10 nov. 1937, p. 1421-1427.

AUSLANDER. — *Pensylvania med. Journal*, t. 35, p. 708-712, 1932.

*AUSSET. — *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, t. 16, p. 150-155, 1899.

*BABONNEIX et GOYEN. — *Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris, nov. 1935.

BACH et MIDDLETON. — *Journ. of American Medical Association*, t. 97, p. 306-308, 1931.

- BAHLS. — *Zentralblatt für Chirurgie*, 63, p. 1041, 1936.
- *BARCO. — *Regia Accademia Medica di Genova*, séance 27 janv. 1928.
- *BAZY et MALGRAS. — *Bull. et Mém. Soc. nat. de chirurgie*, t. 61, p. 782-789, 15 juin 1935.
- *Gaz. méd. de France*, p. 743-746, oct. 1935.
- BEHR. — *Arch. of Ophtal.*, 136, p. 403-433, 1937.
- BENDIXEN. — *West. J. Surg.*, t. 41, p. 147-152, 1933.
- BENEDECK. — *Orvosi Hetilap*, t. 82, n° 10, 5 mars 1938.
- BERANGER et DE ELIZALDE. — *Semana med.*, t. 2, p. 1534-1546, 21 nov. 1935.
- BERKEISER. — *Archives of Surgery*, vol. 8, n° 3, p. 852-881, mai 1924.
- BIANCHI. — *Archivio di Radiologia*, vol. 111, fasc. 6, p. 1121-1136, nov.-déc. 1927.
- BERNUTZ (Von). — *Archiv. für Kinderh.*, vol. 100, p. 115-123, 1933.
- *BLANCHETIÈRE. — In *Traité de physiologie normale et pathologique de Roger et Binet*, Masson, 1933, t. I, p. 558-635.
- *BLOUËT. — Thèse Paris, 1937.
- *BOGAERT (Van). — *Presse médicale*, t. 45, 17 avril et 8 mai 1937.
- *BOGAERT (Van), FROELICH et STOLZ. — *Ann. de méd.*, t. 41, p. 100-115, fév. 1937.
- *BOGAERT (Van), SCHERER et EPSTEIN. — Une forme cérébrale de la cholestérinose généralisée. Un vol., Masson, Paris, 1937.
- *BOIS (Du). — *Rev. méd. de la Suisse romande*, t. 56, p. 721-736, 25 oct. 1936.
- *Biologie médicale*, janv. 1938.
- *BOISSERIE-LACROIX, SERVANTIE, DUPUY et LAVIAL. — Soc. de pédiatrie de Paris, 15 juin 1937.
- *BONHOMME. — *Rev. méd. française*, t. 16, p. 355-368, 1935.
- BORISOV. — *J. rann. detsk. vozr.*, t. 13, p. 154-165, 1923.
- BORSALLERI. — *Pediatrica d. med. prat.*, t. 7, p. 149-172, 1932.
- *BOSQUET. — *Gaz. méd. de France*, p. 110-115, 1934.
- BREHME. — *Zeitschr. f. Kinderh.*, fasc. 3, 1928.

- BUONO (Del). — *La Radiologia medica*. vol. 18, fasc. 5, 1931.
- BÜRGER. — *Therap. d. Gegenw.*, t. 76, p. 499-505, nov. 1935.
- BÜRGER et GRUTZ. — *Arch. für Derm. u. Syph.*, t. 166, p. 542-575, 1932.
- CACCURI. — *Il Morgani*. t. 75, p. 656-658, 1933.
- *CANUYT. — *Rev. franç. de pédiatrie*, t. 9, p. 514-529, 1933.
- *CARLOS, GRAU et OLIVA. — *Bull. des sc. pharmacol.*, t. 44, n° 5, mai 1937.
- *CARNOT, CACHERA et T. MELIK OJANDJANOFF. — *C. R. Soc. de biol.*, t. 124, p. 938-941, 1937.
- CAVARA. — *Boll. d'Ocul.*, t. 13, p. 9-63, 1934.
- CEELEN. — *Deutsche Med. Wochenschrift*, t. 19, p. 680-681, 1933.
- *CHABROL, COTTET et SALET. — *C. R. Soc. de biol.*, t. 124, n° 8, p. 719-720, 1937.
- *C. R. Soc. de biol.*, t. 127, n° 8, p. 720-721, 1937.
- CHESTER. — *Virchow Arch. f. path., Anat.*, p. 297-561, 1935.
- CHESTER et KUJEL. — *Archiv. of path.*, vol. 14, p. 595-612, 1932.
- *CHEVREL, Mme CHEVREL-BRODIN, CORMIER et DIVET. — *Ann. d'anat. path. et d'anat. n. médico-chirurgicale*, t. 14, n° 4, avril 1937.
- *CHIARI. — *Ergebn. d. allg. Path. u. path. anat.*, t. 24, p. 396-450, 1931.
- *Virchow Archiv. f. path. Anat.*, t. 288, p. 527-553, 1933.
- *Virchow Archiv. f. path. Anat.*, t. 288, p. 561, 1931.
- *CHRISTIAN. — *Contrib. med. a biol. research*, t. 1, p. 390, 1919.
- *The Med. Clinics of North America*, vol. 3, fasc. 4, p. 349-371, 1920.
- *The Amer. Journ. of Roentgenol.*, t. 21, n° 1, p. 262-264, sept. 1929.
- *CIGNOLINI. — *La Radiologia medica*, t. 16, fasc. 1, p. 16-21, janv. 1929.
- CLAUS. — *Zeitschr. f. Laryng., Rhin., Otol.*, t. 24, p. 391-392, 1933.
- CLIMESCU et TANAS. — *Rev. de chirurgie Bucarest*, t. 37, p. 716-721, sept.-déc. 1934.

- *COMBY. — *Arch. de méd. des enfants*, t. 36, p. 556-564, 1933.
— *Arch. de méd. des enfants*, t. 38, p. 487-495, août 1935.
- COWIE et MAGEE. — *Arch. int. méd.*, t. 53, p. 391-399, 1934.
- DALITSCH. — *Illinois M. J.*, t. 63, p. 131-137, 1933.
- *DAMADE. — *Journ. de méd. de Bordeaux*, t. 112, p. 477, 20 juin 1935.
— *Journ. de méd. de Bordeaux*, t. 112, p. 502, 30 juin 1935.
- *DAUKSYS. — *J. Missouri Med. Association*, t. 32, p. 466, déc. 1935.
— *M. Bull. V. et Admin.*, t. 13, p. 40-51, juill. 1936.
- DAVISON. — *Arch. of Neurol. and Psych.*, vol. 60, p. 75-90, 1933.
— *Arch. of Neurol. and Psych.*, t. 35, p. 629-630, mars 1936.
- *DEBRÉ. — *Presse médicale*, p. 802, 1935.
- *DEBRÉ et SEMELAIGNE. — *Presse médicale*, p. 857, 1935.
- *DECOURT. — *C. R. Soc. de biol.*, 7 janv. 1928, p. 19-20. -
— *C. R. Soc. de biol.*, 14 janv. 1928, p. 94-95.
- DENZER. — *Amer. J. dis. Child*, t. 31, n° 4, p. 480-482, avril 1926.
- *DESBORDES. — *C. R. Soc. de biol.*, t. 127, n° 10, p. 869-872, 1938.
- DIETRICH. — *Virchow's Archiv.*, t. 212, p. 119, 1913.
- DOLESCHALL (VON) et UDVARDY (VON). — *Deutsche med. Wochenschrift*, t. 60, p. 281-283, 1934.
- *DREYFUS. — Thèse de Berne, 1932.
— *Arch. de méd. des enfants*, t. 39, p. 569-577, sept. 1936.
- DRUSS. — *Ann. d'otol., rhinol. et laryngol.*, t. 45, p. 693-703, sept. 1936.
- EPSTEIN. — *Virchows Arch. f. Path. Anat.*, t. 298, p. 430-446, 1936.
— *Klin. Wochenschr.*, t. 10, p. 1601-1607, 1931.
— *Klin. Wochenschr.*, n° 48, p. 2491, 1924.
- EPSTEIN et LORENZ. — *Zeitschrift f. physiol. Chemie*, t. 190, p. 44-50, 1930.
— *Zeitschrift f. physiol. Chemie*, vol. 192, p. 145-170, 1932.
— *Klin. Woch.*, 16^e année, n° 38.
- ESSER. — *Schweizerische Med. Wochenschrift*, n° 4, p. 6, 1936.
- FABERI. — *Policlinico (sez. prat.)*, 41, p. 1770-1774, 12 nov. 1934.
- FARINAS. — *Vida Nueva*, t. 31, p. 1933.

- *FIESSINGER. — Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme. Un vol., Masson, édit., Paris, 1934, p. 130-156.
- *Revue générale de clin. et de thér.*, t. 51, p. 49-54, 23 janv. 1937.
- *FINCK et REMY. — *Strasbourg médical*, 15 mars 1934.
- FORSBERG. — *Acta psych. et neurologica*, t. 6, p. 429-432, 1931.
- FRASER. — *Liverpool Med. chir. J.*, 42, p. 133-152, 1934.
- *Brit. J. Surg.*, 22, p. 800-824, avril 1935.
- *FRIMANN-DALH et FORSBERG. — *Acta Radiologica*, vol. 12, fasc. 3, 15 juill. 1934, n° 67, p. 254.
- FÜRST. — *Casopis Lekaru Ceskych*, n° 18 et 19, t. 75, p. 522-525, 1^{er} mai 1936.
- *GALEOTTI, FLORI et PARENTI. — *Riv. di clin. pediatr.*, 35, p. 193-263, mars 1937.
- GERSTEL. — *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 294, p. 278-283, 1934.
- *GESCHICKTER et COOPLAND. — Tumors of bones. Un vol., p. 656-663.
- *GIGON. — *Schweiz. med. Wochenschrift*, t. 62, p. 4-6, 2 janv. 1932.
- GLOBIG. — *Jahrb. f. Kinderh.*, t. 125, p. 90-117, sept. 1929.
- *GOEBEL et GNOINSKI. — *C. R. Soc. de biol.*, p. 1483-1484, 1927.
- GREIFENSTEIN. — *Arch. f. Ohren, Nasen u. Kehlkopfheilkunde*, t. 132, p. 337-357, 1932.
- *Ztschr. f. Laryng. Rhin. Otol.*, t. 24, p. 384-391, 1933.
- *GRIFFITH (J.-P.), CROZER. — *Archives of Pediatrics*, t. 39, n° 5, p. 297-302, mai 1922.
- *Archives of Pediatrics*, t. 40, n° 9, p. 630-631, sept. 1923.
- *GRIGAUT. — Thèse Paris, 1912-1913.
- *GROSH et STIEFEL. — *Archiv. int. méd.*, n° 4, p. 76-84, 15 janv. 1923.
- GUGLIELMO (Di). — *Boll. d. Soc. méd. chir. Pavie*, t. 45, p. 697-708, 1931.
- *GUNSETT, SICHEL et BOUTON. — *Bull. et Mém. Soc. de radiol. méd. de France*, t. 22, p. 511-513, oct. 1934.
- *HABIB. — Thèse Paris, 1937.
- *HAND. — *American J. Med. Sciences*, t. 162, p. 509-515, 1921.
- *HAGUENEAU. — *La semaine des hôp. de Paris*, t. 7, p. 16-27, 1932.

- *HAGUENAU et LANTIER. — *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, t. 49, p. 161-164, 1933.
- HANSON, FOWLER et BELL. — *Am. J. Cancer*, t. 25, p. 768-771, déc. 1935.
- HARRISON. — *Röntgenpraxis*, t. 6, p. 305-307, 1934.
- *HAUSSMAN et BROMBERG. — *Archiv. f. Neurology and Psychiatry*, vol. 21, n° 6, p. 1402-1420, 1929.
- HEATH. — *Tr. sec. Ophth. A. M. A.*, p. 183-213, 1930.
- HÉINE. — *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 94, p. 412-441, 1935
- *Kblt. Path. Eng. H.*, 1934, p. 78-79 et 99-102.
- *Tung. Chi.*, t. 10, p. 271-279 et 308-316, 1935.
- *HENSCHEN. — *Acta pædiatrica*, t. 12, suppl. 6, p. 1-93. 1931.
- HERMANN (G.). — *München med. Wochenschrift*, t. 81, p. 1100-1102, 1934. *Ann. de méd.*, t. 38, p. 301-305, oct. 1935.
- HERMAN (K.). — *Orvosi hetil.*, t. 78, p. 1208-1209, 29 déc. 1934.
- HERZAU et PINKUS. — *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, t. 89, p. 721-729, 1932.
- *HERZENBERG. — *Virchow's Archiv.*, t. 269, fasc. 3, p. 614-637, 12 oct. 1928.
- *HOCHSTETTER. — *Medizinische Klinik*, n° 21, p. 661-664, 21 mai 1922.
- *HÖFER. — *Klinische Wochenschrift*, t. 9, n° 28, p. 1302-1305, 12 juill. 1930.
- *Klinische Wochenschrift*, n° 47, p. 2207, 22 nov. 1930.
- *Klinische Wochenschrift*, t. 1, p. 5, 1930.
- HÖRA. — *Ziegler's Beitr.*, t. 99, H. 1, 1937.
- HORSFALL et SMITH. — *Quart. J. Med.*, t. 4, p. 37-51, janv. 1935.
- HUFSCMITT et NESSMANN. — *Ann. Dermatol.*, t. 7, p. 462, 1930.
- IEGORHEN. — *Türk. tib. cem. mec.*, t. 1, p. 117-118, 1^{er} mars 1935.
- IGHENTI. — *Virchow's Archiv. f. path. Anat.*, t. 282, p. 585-612, 1931.
- JACARELLI. — *Endocrin. e. path. coxtil.*, t. 6, p. 380-390, 1931.
- JAENSCH. — *Klin. Monatsblatt f. Augenh.*, t. 92, p. 158-165, 1934.
- JANSSON. — *Acta Radiologica*, t. 16, p. 59-73. 1935.
- *Finska läk. Sällsk. handl.*, t. 78, p. 322-337, 1935.

- JASON et ABRAHAM. — *Am. J. Ophth.*, t. 14, p. 1146-1156, 1931.
- JONSSON. — *Acta radiologica*, t. 13, p. 518-526, 1932.
- JUNIUS. — *Zentralblatt f. d. ges. Ophth.*, t. 25, p. 353-359, 1931.
— *Ztschr. f. Augenh.*, t. 76, p. 129-147, 1932.
- KARTAGENER et FISCHER. — *Ztschr. f. Klin. Med.*, t. 119, p. 421-448, 1931.
- KAGANOVA et CHERNI. — *Sovet. vestnik oftal.*, t. 8, p. 261-264, 1936.
- *KAY. — *Penn. M. J.*, vol. 9, p. 320-321, 1905-1906.
- KIENBOCK et SUECK. — *Beitrag. z. Klin. chir.*, t. 156, p. 237-246, 1932.
- KIENBOCK et MEWORACH. — *Röntgenpraxis*, t. 4, p. 76, 1932.
- KÖNIG. — *Zentralblatt f. Chir.*, t. 61, p. 786, 1934.
- KLEINMANN. — *Virchow Archiv. für path. Anat.*, t. 282, p. 613-620, 1931.
- *KRAUSS et BARTH. — *Klin. Wochenschrift*, t. 13, n° 24, p. 876, 16 juin 1934 (analysé par Morhardt, *Presse médicale*, 9 janv. 1935).
- *KYRKLUND. — *Zeitschr. f. Kinderh.*, t. 41, fasc. 1-2, p. 56-62, 1926.
— *A. J. Australia* (suppl. 5), t. 2, p. 144, 1927.
- *LAROCHÉ et GRIGAUT. — *Journal médical français*, t. 24, p. 47-55, févr. 1935.
- *LAROCHÉ, GRIGAUT et COSTE. — *Presse médicale*, n° 73, p. 1417, 12 sept. 1934.
- *LAYANI, DUCROQUET et LAUDAT. — *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 25, 19 juill. 1937.
- *LEDERER, PORCHER et FABRICANT. — *Arch. Oto. Laryng.*, t. 21, p. 27-40, janv. 1935.
- LEHNDORFF. — *Wien med. Wochenschrift*, t. 82, p. 1513-1515, 1932.
- *LEMAIRE. — Thèse Paris, 1928.
- *LELONG et BOSQUET. — *Bull. Soc. de pédiatrie de Paris*, t. 30, p. 161-165, 1932.
- *LFSNÉ, CLÉMENT et GUILLAIN. — *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, vol. 48, p. 1555-1561, 1932.

- *Arch. de méd. des enfants*, t. 136, p. 546-552, 1933.
- *LESNÉ, CLÉMENT, OBERLING et FLEURY. — *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, t. 51, p. 1146-1153, 8 juill. 1935.
- *LESNÉ, LIÈVRE et BOQUIEN. — *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, vol. 48, p. 610-616, 1932.
- *Arch. de méd. des enfants*, vol. 35, p. 598-603, 1932.
- *Presse médicale*, vol. 41, p. 138-142, 25 janv. 1933.
- LETTERER. — *Klin. Wochenschrift*, t. 13, p. 1046-1048, 1934.
- *LEVENT. — *Gaz. des hôp.*, t. 110, p. 205, 13 févr. 1937, et p. 237, 20 févr. 1937.
- *LEVY. — Thèse de Strasbourg, 1926.
- LEWINSOHN. — *J. M. Soc. New Jersey*, t. 33, p. 163-165, mars 1936.
- LIBERTI. — *Archivio di Radiologia*, t. 10, fasc. 1, p. 13-49, 1934.
- *LICHTY. — *Arch. of internat. Med.*, t. 53, p. 379-390, 1934.
- LIGNAC et TENNISSEN. — *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, t. 81, n° 30, p. 3538-3547, 24 juill. 1937.
- LIVINGSTON. — *J. Bone and Joint Surgery*, t. 17, p. 1035-1040, oct. 1935.
- LUSTOSA. — *Brasil med.*, t. 45, p. 396-399, 1931.
- *LYON. — *Bull. méd. Paris*, t. 50, p. 601-603, 5 sept. 1936.
- *LYON et MARUM. — *Fort. a. d. Geb. d. Røegenstrahlen*, t. 40, fasc. 3, p. 463-468, 1930.
- LYON et MEYER. — *Zeitschr. f. Kinderh.*, vol. 49, p. 768-771, 1930.
- MARCELLI. — *Pediatrics*, t. 41, p. 808-811, 1933.
- *Ugesk. f. læger*, t. 95, p. 551-555, 1933.
- MARCHIONINI. — *Die Med. Welt.*, t. 11, n° 51, p. 1769-1773, 1937.
- *MARINESCO, DRAGANESCO, STOESCO et PELADE. — *Ann. d'anat. path. et d'anat. norm. méd. chirg.*, n° 8, t. 14, nov. 1937.
- MAROTTOLI. — *Bol. y. hab. de la Soc. de cir. de Buenos-Aires*, t. 19, p. 742-759, 4 sept. 1935.
- *MAURIAC. — *Liège médical*, 2 et 9 sept. 1934, n°s 36 et 37.
- *Paris médical*, 29 déc. 1934.
- *MAURIAC, SERVANTIE et DEMENIER. — *C. R. Soc. de biol.*, t. 115, p. 117, 1934.

- *MELLI. — *Policlinico* (sez. med.), t. 42, p. 449-479, et 509-535, août-sept. 1935.
- MERRILL. — *American Journal of Röntgenology*, t. 7, p. 480, 1920.
- *MERRITT et PAIGE. — *Am. J. of Dis. Childr.* (Chicago), t. 46, p. 1363-1392, 1933.
- *MIDY. — Thèse Paris, 1936, Masson, édit.
- MILNE. — *Annals of internal medicine*, vol. 2, n° 12, p. 1282, juin 1929.
- MIYAJI. — *Zentralblatt f. Chir.*, t. 62, p. 323-328, 9 févr. 1935.
- *MOREAU. — La dysostose hydrophysaire. *Arch. franco-belges de chirurgie*, t. 92, p. 697-1034, Bruxelles, 1931; Liéens, édit.
- *MOREAU, Mme OLBRECHTS et MEYERS-PALGEN. — *Journ. de neurol. et de psych.*, t. 30, p. 669-673, 1930.
- *MOREAU, COHEN et MURDOCH. — *Rev. d'orthop.*, t. 17, p. 714-720, 1930.
- MORISON. — *Brit. Journ. Radiol.*, t. 7, p. 213-216, 1934.
- MURTAS (C. de). — *Cl. pédiat.*, t. 17, p. 623-646, août 1935.
- NATALI. — *Frankfurt Ztschr. f. Path.*, t. 47, p. 151, 1934.
- *Pediatrics*, t. 42, p. 861-873, 1934.
- NAGASHIMA. — *J. Kumamoto, M. Soc.*, t. 11, p. 275-276, p. 327-329 et p. 349-350, mars 1933.
- NIDERHELLMANN. — *Deutsch. Arch. fur. Klin. Med.*, t. 174, f. 3, p. 303-313, 4 sept. 1936.
- *NORDMANN. — *Bull. Soc. d'ophth. de Paris*, p. 509-516, 1933.
- *NORDMANN, PAYEN et SACREZ. — *Rev. d'oto-neuro-ophthalm.*, t. 13, p. 371-373, mai 1935.
- NORSA. — *Gazz. di Osp.*, t. 54, p. 801-804, 1933.
- OBERHOFF. — *Arch. f. Augenh.*, t. 108, p. 464-470, 1934.
- *Kl. Monstblatt für Augenh.*, t. 92, p. 158, 1934.
- *OBERLING. — *Ann. d'anat. path.*, t. 1, n° 1, p. 87-105, janv. 1924.
- PADOVANI. — *Arch. di Ottal.*, t. 40, p. 287-296 et 297-307, 1933.
- *PARISEL. — *Le Scalpel*, t. 86, p. 285-290, 1933.
- *PENDE. — *Riforma medica*, n° 20, 1929.
- *PESQUIER. — Le pouvoir cholestérolitique. Thèse pharmacie, Lyon, 1937.

- *PHELIP. — *Bull. Soc. de chir. de Paris*, t. 61, p. 443-446, 30 mars 1935.
- PICK. — *The Amer. J. of Med. Sciences*, t. 185, p. 453 et p. 601-616, 1933.
- PIKHAN et JOËL. — *Röntgenpraxis*, t. 4, n° 17, p. 791-796, 1929.
- *PINCHERLE. — *Arch. italian. di Pediat. c. Puericult.*, t. 4, fasc. 1, sept. 1932.
- PINCHERLE et SIGHINOLFI. — *Radiologia med.*, vol. 18, fasc. 4, p. 507, avril 1934.
- *PLAUT et RUDY. — *Ztschr. f. d. gest. Neurol. u. Psychiat.*, t. 148, p. 423-438, 1933.
- *POLONOWSKI et WAREMBOURG. — *Presse médicale*, 16 avril 1938.
- PUSEY et JONHSTONE. — *The J. of cutaneous Diseases includ. Syph.*, t. 26, p. 552-562, déc. 1908.
- RADDING. — *Radiology*, t. 24, p. 591-600, mai 1935.
- *RATHERY et BARGETON. — *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, t. 52, p. 540-545, 6 avril 1936.
- *Paris médical*, t. 2, p. 31-36, 4 juill. 1936.
- *REDING. — *C. R. Soc. de biol.*, t. 123, p. 1236, 1936.
- REICH. — *Canad. M. A. J.*, t. 31, p. 256-265, 1934.
- REISS. — *Virchows Arch. fur. Path. Anat.*, t. 296, p. 627-635, 1936.
- *Acta dermatol. venereol.*, t. 17, p. 112-121, 15 avril 1936.
- RIETSCHER. — *Zeitschr. f. Kinderh.*, vol. 54, p. 65-81, 1932.
- ROGERS. — *Am. J. Opht.*, t. 17, p. 1141-1145, déc. 1934.
- ROTHNEM. — *Radiology*, t. 15, p. 694-696, 1930.
- *ROUSSY, LHERMITTE et OBERLING. — *Rev. neur.*, p. 900, 1930.
- *ROUSSY, LEROUX et OBERLING. — *Précis d'anat. path.*, 1933.
- ROVIDA. — *Deutsche Ztschr. f. Nervenhe.*, t. 127, p. 248-264, 1932.
- *ROWLAND. — *Tr. of the American Pediatrics Society*, vol. 44, p. 73-75, 26 à 28 mai 1932.
- *Am. J. Röntgenol.*, t. 30, p. 649-656, 1933.
- *Archiv. Internat. Med.*, t. 42, n° 5, p. 611-674, nov. 1928.
- *Annals of Internat. Med.*, vol. 2, t. 7, p. 1277-1299, n° 12, juin 1929.

- *SABRAZÈS, JEANNENEY et MATHEY-CORNAT. — Les tumeurs des os, 1932.
- SAÏTO. — *Orient J. Disease Infants*, p. 24-37, mars 1937.
- SANGUINETTI. — *Bollettino d'oculistica*, t. 12, p. 392-400, 1933.
- *SANTORO. — *Archiv. di Radiol.*, n^{os} 4-5, 1930.
- SAVAGE. — *Journal of Pediatrics*, vol. 1, p. 491-493, 1932.
- *SCHAAF. — *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, t. 175, fasc. 3, p. 299-334, 25 févr. 1937.
- *SCHELLING et VOSHELL. — *Arch. of internat. med.*, t. 55, p. 592-608, avril 1935.
- SCHOENHEIMER. — *Z. Klin. med.*, t. 123, p. 749, 1923.
- SCHRANCK. — *Zentralblatt für Chirurgie*, t. 2, p. 407, 1933.
- SCHRÖDER. — *Arch. f. Klin. Chirurgie*, t. 168, p. 118, 1931.
- SCHROFF. — *J. A. Dent. A.*, t. 23, p. 2096-2162, nov. 1936.
- *SCHÜLLER. — *Fortschr. d. d. geb. d. Röntgenstrahlen*, vol. 23, fasc. 1, p. 12-18, 1916.
- *Wiener Klin. Wochensch.*, n^o 5, 24 janv. 1930.
- *Medizinische Klinik*, n^o 16; p. 631-633, 19 avril 1929.
- *British Journ. of Radiol.*, t. 31, n^o 309, p. 156-158, avril 1926.
- *Aertzl. Praxis*, t. 6, p. 26, 1932.
- *SCHÜLLER et MOST. — *Wiener mediz. Wochensch.*, t. 76, n^o 1, p. 16, 2 janv. 1926.
- *SCHULTZ, WERMETER et PUHL. — *Virchow's Archiv. f. Pathol. Anat.*, t. 252, p. 519-549, 1924.
- SEELINGER. — *Archiv. für Orthopädische-und Unfallchirurgie*, t. 32, p. 584-587, 1933.
- *SIRIGNANO. — *Riforma med.*, t. 52, p. 1712-1717, 12 déc. 1936.
- SLESINGER. — *Pennsylvania M. J.*, t. 39, p. 779-782, juill. 1936.
- SMITH. — *Radiology*, t. 24, p. 521-534, mai 1935.
- *SNAPPER. — *Rapports du XXIV^e Congrès de médecine*, 1936, t. 2, p. 41.
- *SNAPPER et PARISEL. — *Quartely J. of Médecine*, t. 2, p. 407, 1933.
- *SNAPPER et POSTHUMA. — *Maandschrift voor Kindergeneeskunde*, t. 3, p. 324, 1934.

- *SORREL, MERIGOT et OBERTHUR. — *Revue d'orthopédie*, p. 680, 1934.
- *SOSMAN. — *American J. of Röntgenology*, t. 23, p. 581, 1930.
— *J. American Medical Association*, t. 98, p. 410, 1932 (voir les 3 observations dans la publication de Moreau).
- *SOULA. — *Journal médical français*, p. 40-42, n° 2, févr. 1935.
- SPARROW et FETTNER. — *J. Amer. Med. Ass.*, t. 99, p. 2176-2177, 1932.
- STEINSLEGER et SLULLITEL. — *Semana med.*, t. 2, p. 505-512, 1933.
- STOOS. — *Echweiz. med. Wochenschr.*, t. 61, p. 1173-1176, 1931.
- STRONG. — *J. Amer. Med. Ass.*, t. 107, p. 422-426, 8 août 1936.
- SUNDELIUS. — *Linska läk. Sällsk. handl.*, t. 78, p. 488-524, 1935.
— *Acta Med. Scandinav.*, t. 87, p. 402-441, 1936.
- SVENNIGSEN. — *Acta Radiologica*, t. 14, p. 491-505, 1923.
- *TARENTELLI. — *Gazz. internaz. med. chir.*, t. 46, p. 657-664, 30 nov. 1936.
— *Policlinico* (sez. med.), t. 43, p. 556-578, nov. 1936.
- TEPERSON. — *Radiology*, t. 25, p. 440-450, oct. 1935.
- TER-GRIGOROWA. — *Ztschr. f. Kinderh.*, t. 58, p. 369-374, 21 oct. 1936.
- *TERRIEN. — *Revue générale de clinique et de thérapeutique*, t. 50, p. 20-21, 11 janv. 1936.
- *TERRIEN, SAINTON et VEIL. — *Bull. Soc. d'opht. de Paris*, p. 180-185, 1930.
— *Arch. d'opht.*, t. 47, p. 434-439, 1930.
- *TESCHENDORFF. — *Ergebn. d. med. Strahlenforsch.*, t. 7, p. 43-94, 1936.
- *THOMPSON, KEEGAN et DUNN. — *Archiv. int. med.*, t. 36, n° 5, p. 650-666, nov. 1935.
- *TIXIER et ECK. — *Journal médical français*, p. 42-46 et 56-61, févr. 1935.
- *TIXIER, de SÈZE et ECK. — *Journal médical français*, n° 8, p. 268-269, août 1937.
- UELINGER. — *Beit. z. path. Anat.*, 1930.
- *UHRV. — *Encyclopédie médico-chirurgicale*, tome « Glandes endocrines, mal. de la nutrition », p. 10537 (1-4).

- URIBÉS, d'ESPINOS et VILLAPLANA. — *Pediatría española*, t. 24, p. 461-479, déc. 1935.
- *VAMPRÉ. — *Boletín da Sociedade de Medecine e Cirurgica de Sao Paulo*, vol. 14, n° 1. p. 27-34, mars 1930.
- *Revue sud-américaine de méd. et de chir.*, t. 1, n° 5, p. 458-460, mai 1930.
- *VEIT. — *Frankf. z. Path.*, vol. 28, fasc. 1-2, p. 1-20, 1932.
- VERMOOTEN. — *Annals of Surgery*, t. 81, p. 851, 1925.
- VILLELA et RABELLO. — *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, t. 30, p. 285-304, 1935.
- VLAVIANOS. — *Deutsche Ztschr. f. Nervenhe.*, t. 127, p. 248-264, 1932.
- WATJEN. — *Beitr. z. path. Anat. u. z. Allg. Path.*, t. 96, p. 443-445, 1936.
- WEISS. — *Fortsch. a. d. ges. d. Röntgenstr.*, t. 41, fasc. 1, p. 8-16 (1930), et t. 42, H., fasc. 3, 1931.
- WHEELER. — *Arch. of Ophtalmology*, t. 2, p. 214-224, 1934.
- *Arch. of Ophtalmology*, févr. 1931.
- *WIDAL, WEILL et LAUDAT. — *C. R. Soc. de biol.*, p. 382, 26 avril 1913.
- MAC WORTHER et WEEKS. — *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, t. 40, p. 199, 1925.
- WORTHIS, WOLFF et DRYKE. — *Am. J. Dis. Children*, t. 51, p. 353-366, févr. 1936.
- ZACCARIA. — *Radiol. med.*, t. 19, p. 857-864, 1932.
- ZAYLAND et DEGA. — *Arch. f. Klinische Chirurgie*, t. 150, p. 310, 1928.
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — <i>Observations</i>	15
— II. — <i>Historique</i>	45
— III. — <i>Etiologie</i>	46
— IV. — <i>Symptomatologie</i>	49
I. Symptômes fondamentaux	49
II. Symptômes accessoires	56
III. Examens spéciaux	62
— V. — <i>Formes cliniques</i>	63
— VI. — <i>Evolution</i>	68
— VII. — <i>Pronostic</i>	74
— VIII. — <i>Etude anatomo-pathologique</i>	75
— IX. — <i>Etude biochimique</i>	90
I. Etude chimique des dépôts tissulaires	90
II. Etude du métabolisme des lipides	96
III. Etude du métabolisme des glucides	118
IV. Etude du métabolisme des protides	139
V. Métabolisme de l'eau et des chlorures	140
VI. Variations de la calcémie, de la phospho- rémie, des phosphatases, de la kaliémie et de la natrémie	142
— X. — <i>Etude pathogénique</i>	144
— XI. — <i>Classification des lipidoses</i>	160
— XII. — <i>Le cadre nosologique de la maladie de Schüller- Christian</i>	165
— XIII. — <i>Diagnostic</i>	167
— XIV. — <i>Traitement</i>	178
CONCLUSIONS	185
BIBLIOGRAPHIE	191

E R R A T A

- Pages 13, 147, 157, 161, 162, 163, *au lieu de* : dislipidoses, *lire* : dyslipidoses.
- Pages 32 et 43, *au lieu de* : $\frac{\text{chlore plasmatique}}{\text{chlore globulaire}}$, *lire* : $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$.
- Page 42, ligne 3, *au lieu de* : éososino, *lire* : éosino;
 ligne 28, *au lieu de* : $\frac{\text{cholestérol plasmatique}}{\text{cholestérol globulaire}}$,
 lire : $\frac{\text{cholestérol globulaire}}{\text{cholestérol plasmatique}}$.
- Page 43, ligne 7, *au lieu de* : Hertzzenberg, *lire* : Herzenberg;
 ligne 19, *au lieu de* : Dauksyst, *lire* : Dauksys.
- Page 62, ligne 18, *au lieu de* : tissus, *lire* : tissu.
- Page 65, ligne 20, *au lieu de* : le crâne est touché 4 fois, le fémur..., *lire* :
 le crâne est touché 4 fois; le fémur...
- Page 66, transposer la ligne 23 après la ligne 25.
- Pages 69 et 72, *au lieu de* : Merril, *lire* : Merrill.
- Page 74, ligne 12, *au lieu de* : fondamental, *lire* : fonctionnel.
- Page 84, ligne 35, *au lieu de* : le processus xanthomateux, dans les deux...
 lire : le processus xanthomateux. Dans les deux...
- Page 120, ligne 10, *au lieu de* : Hochtstetter, *lire* : Hochstetter.
- Page 138, ligne 15, *au lieu de* : l'autre, *lire* : l'autre.
- Page 141, ligne 10, *au lieu de* : un ascite, *lire* : une ascite.
- Page 151, ligne 18, *au lieu de* : Aussi..., *lire* : Ainsi...
- Page 167, ligne 17, *au lieu de* : raréfactinos, *lire* : raréfections.
- Page 168, ligne 31, *au lieu de* : cholorome, *lire* : chlorome.
- Page 172, ligne 20, *au lieu de* : adénopathie, *lire* : adénopathies.
- Page 175, ligne 26, *au lieu de* : un longue..., *lire* : une longue...
- Page 179, ligne 6, *au lieu de* : proposées, *lire* : proposées;
 ligne 12, *au lieu de* : Vitel, *lire* : Vittel.

